

ONCOLOGÍA

REVISTA SEMESTRAL DEDICADA AL CÁNCER Y ENFERMEDADES AFINES PUBLICADA POR SOLCA.
ÓRGANO OFICIAL DE COMUNICACIÓN DE LA
SOCIEDAD DE LUCHA CONTRA EL CÁNCER DEL ECUADOR - SOLCA - MATRIZ GUAYAQUIL

DIRECTORIO DE SOLCA • SOCIEDAD DE LUCHA CONTRA EL CÁNCER DEL ECUADOR

DR. JUAN TANCA CAMPOZANO
PRESIDENTE

DR. ANGEL DUARTE VALVERDE
VICEPRESIDENTE

DR. OSWALDO MOLESTINA ZAVALA
SÍNDICO

ING. COM. JUAN A. GONZÁLEZ PORTÉS
SECRETARIO

SRA. MARÍA DEL CARMEN YÉPEZ FLORES
SUBSECRETARIA
PRESIDENTA DEL COMITÉ DE DAMAS DE SOLCA

MIEMBROS DEL CONSEJO DIRECTIVO NACIONAL

ING. CARLOS ANDRADE GONZÁLEZ
DR. JOSÉ MODESTO APOLO
DR. JOSÉ BAQUERIZO MALDONADO
ING. SIXTO CUESTA COMPÁN
ING. EDUARDO CRESPO DEL CAMPO
ING. FERNANDO JIMÉNEZ CARBO
ING. JOSÉ JOUVÍN VERNAZA
SR. JUAN PAULSON ANDRADE
DR. LUIS PLAZA FEBRES-CORDERO

DR. JUAN DIEGO PEÑA CARRASCO
DR. HÉCTOR ROMERO PARDUCCI
SR. FRANCISCO RODRÍGUEZ VÁSQUEZ
DR. RAMÓN VILLACRESES PEÑA
DR. GABRIEL ROYAYO VERA
ING. JOSÉ MACCHIABELLO ALMEIDA
PH. D. LENÍN SALMÓN ALVARADO
DR. FRANCISCO VALLEJO FLORES
(DELEGADO DE LA MINISTRA DE SALUD PÚBLICA)

MIEMBROS DE MATRIZ GUAYAQUIL

PRESIDENTE: DR. JUAN TANCA CAMPOZANO
INSTITUTO ONCOLÓGICO DR. JUAN TANCA MARENÇO
DIRECTOR MÉDICO: DR. CARLOS MARENÇO BAQUERIZO
GERENTE DEL INSTITUTO: DR. GONZALO PUÇA PEÑA

MIEMBROS DE LOS NÚCLEOS DE SOLCA

NÚCLEO DE AZUAY
PRESIDENTE: DR. ALEJANDRO SERRANO AGUILAR
INSTITUTO DEL CÁNCER
DIRECTOR MÉDICO: DR. RAÚL ALVARADO CORRAL

NÚCLEO DE MANABÍ
PRESIDENTE: LCDA. MARCELA VITERI DE DELGADO
INSTITUTO ONCOLÓGICO DR. JULIO VILLACRESES COLMONT
DIRECTOR MÉDICO: DR. ANGEL GANCHOZO VILLAVICENCIO

NÚCLEO DE LOJA
PRESIDENTE: ING. VINICIO SUÁREZ BERMEO
HOSPITAL ONCOLÓGICO
DIRECTOR MÉDICO: DR. JOSÉ MOLINA MANZANA

NÚCLEO PICHINCHA
PRESIDENTE: GRAL. SOLÓN ESPINOSA AYALA
HOSPITAL ONCOLÓGICO SOLÓN ESPINOSA AYALA
DIRECTOR MÉDICO: DR. RAMIRO HIDALGO

NÚCLEO DE MACHALA
PRESIDENTE: ING. EDMUNDO VEJAR BELTRÁN
HOSPITAL ONCOLÓGICO
DIRECTOR MÉDICO: DR. CARLOS ARREAGA

PRESIDENTES DE LAS UNIDADES ONCOLÓGICAS

RIOBAMBA-CHIMBORAZO: SR. WILSON NAVAS
AMBATO-TUNGURAHUA: ING. WILSON SANTANA ÁLVAREZ
SANTA ELENA: EC. LEONOR GONZÁLEZ DE AMADOR

DIRECTORES DE LOS CENTROS HOSPITALARIOS

AMBATO: DR. NALO MARTÍNEZ
RIOBAMBA: DR. FAUSTO ANDRADE YÁNEZ
GUARANDA: DR. VINICIO CAMPANA BAUX
SANTA ELENA: DR. CELSO CHÉRREZ BETANCOURT

ONCOLOGÍA

REVISTA SEMESTRAL DEDICADA AL CÁNCER Y ENFERMEDADES AFINES PUBLICADA POR SOLCA.
ÓRGANO OFICIAL DE COMUNICACIÓN DE LA
SOCIEDAD DE LUCHA CONTRA EL CÁNCER DEL ECUADOR - SOLCA - MATRIZ GUAYAQUIL

CONSEJO EDITORIAL

DIRECTOR/EDITOR NACIONAL
DR. CARLOS GARCÍA CRUZ

SubDIRECTOR NACIONAL
DR. RAÚL ALVARADO CORRAL

DIRECTOR EMÉRITO
DR. JUAN TANCA CAMPOZANO

ASISTENTE DEL DIRECTOR/EDITOR NACIONAL
DRA. EVELYN FRÍAS TORAL

COMITÉ EDITORIAL NACIONAL

GUAYAS
DR. JOFFRE LARA
DR. IVÁN NIETO
DR. GUIDO PANCHANA

PICHINCHA
DR. MARCO ROMERO

EL ORO
DR. GEOVANNY SAMANIEGO

AZUAY
DR. HUMBERTO QUITO
DR. JORGE UGALDE

LOJA
DR. HERNÁN GARRIDO
DR. RAÚL PINEDA

MANABÍ
DR. DANIEL ALARCÓN
DR. XAVIER KON

OTRAS INSTITUCIONES NACIONALES

DR. MAURICIO ESPINEL (UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO - QUITO)
DR. CÉSAR PAZ-Y-MIÑO (UNIVERSIDAD DE LAS AMÉRICAS - QUITO)
DR. DANIEL SIMANCAS (CENTRO COCHRANE - QUITO)

COMITÉ EDITORIAL INTERNACIONAL

DR. LUIS CAMPUTARO (ARGENTINA)
DR. RENÉ GUARNALUCE B (CUBA)
DR. LUIS FAYAD (EE.UU. /ECU)
DR. RAFAEL JURADO V (EE.UU. /ECU)
DR. SAUL SUSTER (EE.UU. /ECU)
DR. TEODORO CHISESI (ITALIA/ECU)

DR. OSCAR IMVENTARZA (ARGENTINA)
DR. JOSÉ RAMÓN DÍAZ M (CUBA)
DR. JOE LEVY (EE.UU. /ECU)
DR. FERNANDO QUEVEDO (EE.UU. /ECU)
DR. HUGO MARSIGLIA (FRANCIA)

ONCOLOGÍA

(ISSN 1390-0110)

Vol. 22 • Nº 2 • Julio - Diciembre, 2012

Fundada en Julio de 1993

Publicada SEMESTRALMENTE por la Sociedad de Lucha contra el Cáncer del Ecuador, SOLCA. Matriz Guayaquil.

Dirección para información, suscripción, órdenes y cambios de domicilio:

Revista Oncología SOLCA, Av. Pedro J. Menéndez Gilbert (Junto a la Ciudadela Atarazana)

Teléfono: (593-4) 2288-088 ext (218) - Fax: (593-4) 2294697 - Apt. Postal 5255 ó 3623 - Guayaquil - Ecuador

Para recibir artículos por correo electrónico (Internet / e-mail):

revista@solca.med.ec / revistaoncologia@gmail.com / Website: www.solca.med.ec

Esta publicación no puede ser reproducida, transmitida total o parcialmente en ninguna forma ya sea electrónica, mecánica o de fotocopia sin el permiso del editor.

Revista Oncología es auspiciada por la Sociedad de Lucha contra el Cáncer del Ecuador SOLCA y es de distribución GRATUITA.

Esta publicación está listada en:
EXCERPTA MÉDICA-EMBASE
ÍNDICE LATINO AMERICANO
IMBIOMED
CICH-UNAM Periódico.

Con el aval de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Guayaquil.

IMPRESO EN  Senefelder

DIAGRAMACIÓN:
Lcdo. Gorky Ortiz Morales

vol. **22**
02



ISSN 1390-0110

ESTA PUBLICACIÓN ESTÁ LISTADA EN:
EXCERPTA MÉDICA-EMBASE
ÍNDICE LATINO AMERICANO
IMBIOMED
CICH-UNAM Periódico.

CON EL AVAL DE LA FACULTAD DE CIENCIAS
MÉDICAS DE LA UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL.

ONCOLOGÍA

ÓRGANO OFICIAL DE COMUNICACIÓN DE LA SOCIEDAD DE LUCHA CONTRA EL CÁNCER DEL ECUADOR SOLCA.



Vol. 22

Nº 2

Julio - DICIEMBRE 2012

CONTENIDO

Págs.

EDITORIAL

- NOVEDADES DE REVISTA ONCOLOGÍA: PUBLICACIÓN BILINGÜE.** 6
Ocology Journal News: A Bilingual publication.
Dpto. Revista Oncología - SOLCA Guayaquil - Ecuador.
Dr. Carlos García Cruz, Dra. Evelyn Frías Toral.

ARTÍCULOS ORIGINALES

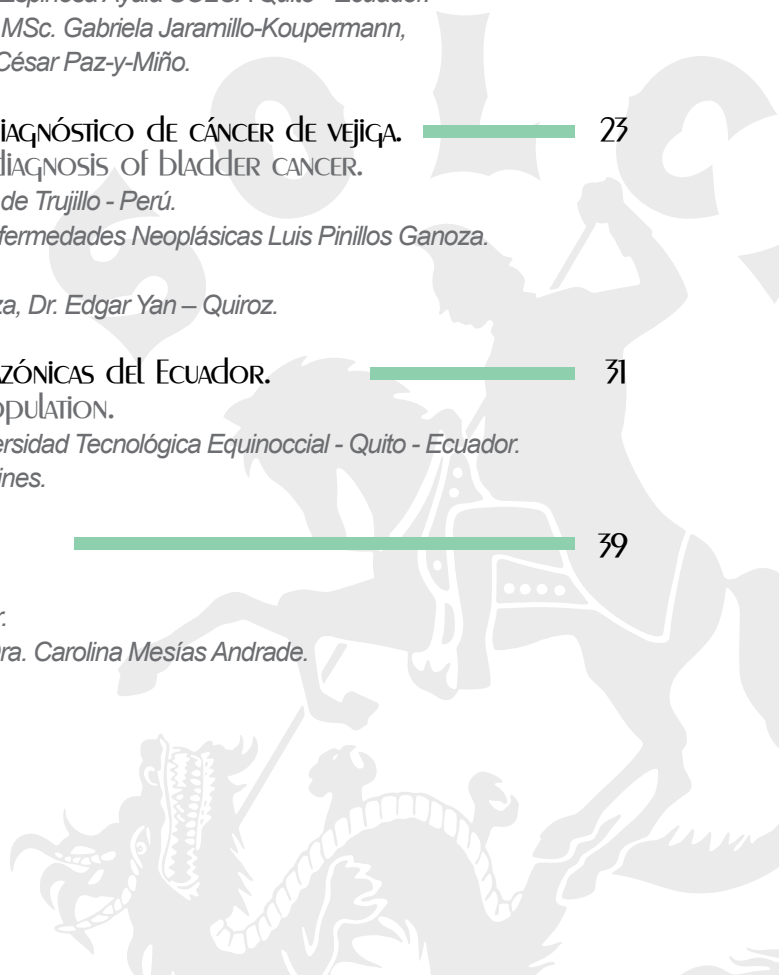
- RADIOTERAPIA EXTERNA EXCLUSIVA EN CARCINOMA INVASOR AVANZADO DEL CUELLO DEL ÚTERO.** 7
EXTERNAL BEAM RADIATION THERAPY FOR ADVANCED INVASIVE CERVICAL CANCER.
Servicio de Radioterapia y Medicina Nuclear - Instituto del Cáncer de SOLCA - Núcleo de Loja - Ecuador.
Docencia Área de la Salud- Universidad Nacional de Loja - Ecuador.
Dr. Luis Morales Vivar, Mg. Estrellita Arciniega Gutiérrez, Dr. Amable Bermeo Flores.

- CÁNCER DE MAMA: ASOCIACIÓN DE POLIMORFISMOS DEL GEN MTHFR (C677T Y A1298C) CON CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS EN INDIVIDUOS AFECTOS DE LA POBLACIÓN ECUATORIANA.** 13
BREAST CANCER: POLYMORPHISM ASSOCIATION OF MTHFR GENE (C677T AND A1298C) WITH PATHOLOGICAL FEATURES IN AFFECTED INDIVIDUALS IN THE ECUADORIAN POPULATION.
Instituto de Investigaciones Biomédicas - Universidad de las Américas - Quito - Ecuador.
Departamento de Patología - Hospital Oncológico Solón Espinosa Ayala SOLCA Quito - Ecuador.
Btñga. Carolina Echeverría, Blgo. Andrés López-Cortés, MSc. Gabriela Jaramillo-Koupermann, Btñgo. Fabián Oña-Cisneros, MD. Felipe Rosales, MD. César Paz-y-Miño.

- VALIDEZ DE LA UROTOMOGRFIA COMPUTARIZADA EN EL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE VEJIGA.** 23
Validity of the computed urotomography in the diagnosis of bladder cancer.
Servicio de Urología - Hospital Víctor Lazarte Echegaray de Trujillo - Perú.
Servicio de Cirugía Oncológica - Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas Luis Pinillos Ganoza. IREN Norte de Trujillo - Perú.
Dra. Liz Rodríguez Luján, Dr. Santos Castañeda Carranza, Dr. Edgar Yan - Quiroz.

- TENDENCIA DEL CÁNCER DE CÉRVIX EN POBLACIONES AMAZÓNICAS DEL ECUADOR.** 31
TREND OF CERVICAL CANCER IN ECUADORIAN AMAZON POPULATION.
Facultad de Ciencias de la Salud Eugenio Espejo - Universidad Tecnológica Equinoccial - Quito - Ecuador.
Dr. Wilmer Tarupi Montenegro, Dr. Daniel Simancas Racines.

- CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA EN CÁNCER DE COLON.** 39
LAPAROSCOPIC SURGERY FOR COLON CANCER.
Servicio de Cirugía Oncológica - SOLCA Quito - Ecuador.
Dr. Miguel Rueda Mesías, Dr. Patricio Peralta Bautista, Dra. Carolina Mesías Andrade.



CASOS CLÍNICOS

HISTIOCIITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS LOCALIZADA EN REGIÓN PERIANAL-GENITAL. 45 LANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS ISOLATED PERIANAL-GENITAL AREA.

*Servicios de Piel y Partes de Blandas, Oncología, Docencia e investigación - SOLCA Guayaquil - Ecuador.
Dra. Natacha Llontop Flores, Dra. Glenda Ramos Martínez, Dra. Katherine García Matamoros,
Dra. Evelyn Frías Toral.*

LIPOSARCOMA RETROPERITONEAL GIGANTE. 51 GIANT RETROPERITONEAL LIPOSARCOMA.

*Servicio de Cirugía Oncológica - SOLCA Loja - Ecuador.
Md. Eliana Charfuelán Espinoza, Md. Diana Salazar Erazo, Md. Miguel Aguirre Cárdenas,
Md. Raúl Barahona Barraqueta.*

TUMOR DESMOIDE DE PARED ABDOMINAL. REPORTE DE DOS CASOS CLÍNICOS. 55 DESMOID TUMORS OF THE ABDOMINAL WALL: A CASE REPORT.

*Servicio de Cirugía Oncológica - SOLCA Loja - Ecuador.
Dr. Paul Castillo Córdova, Md. Diana Salazar Erazo, Md. Eliana Charfuelán Espinoza,
Md. Miguel Aguirre Cárdenas, Md. Raúl Barahona Barraqueta.*

ARTÍCULOS ESPECIALES

MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA. ESTRATEGIA PICOT PARA CONSTRUIR 59 PREGUNTAS CLÍNICAS EN ONCOLOGÍA.

EVIDENCE BASED MEDICINE. PICOT STRATEGY FOR BUILDING ONCOLOGY CLINICAL QUESTIONS.

*Centro Colaborador de Ecuador / Red Cochrane Iberoamericana, Facultad de Ciencias de la Salud
Eugenio Espejo - Universidad Tecnológica Equinoccial - Quito - Ecuador.
MD, MPH. Daniel Simancas Racines; MD, Msc. Wilmer Tarupi Montenegro; MD, PhD. Ricardo Hidalgo Ottolenghi.*

LA MAMOGRAFÍA DE RUTINA PARA EL CRIBADO DEL CÁNCER DE MAMA. 67 UNA REFLEXIÓN DESDE LA MEDICINA BASADA EN EVIDENCIAS

ROUTINE MAMMOGRAPHY FOR BREAST CANCER SCREENING.
A REFLECTION FROM THE EVIDENCE BASED MEDICINE.

*Centro Colaborador de Ecuador / Red Cochrane Iberoamericana, Facultad de Ciencias de la Salud
Eugenio Espejo - Universidad Tecnológica Equinoccial - Quito - Ecuador.
MD, MPH. Daniel Simancas Racines; MD, PhD. Ricardo Hidalgo Ottolenghi.*

OTRAS SECCIONES

INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES 76 INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

NOVEDADES DE REVISTA ONCOLOGÍA: PUBLICACIÓN BILINGÜE OLOGY JOURNAL NEWS: A BILINGUAL PUBLICATION

Dr. Carlos García Cruz, Dra. Evelyn Frías Toral.
Dpto. de Revista Oncología.

Haciendo referencia al primer Editorial de Revista Oncología, la cual fue fundada en Julio de 1993 como Órgano Oficial de Comunicación del Instituto Nacional Oncológico “Dr. Juan Tanca Marengo”, recordamos el propósito de la misma, el cual es constituirse como “una tribuna abierta para comunicar y difundir, todos los avances, tratamientos y eventos científicos relacionados con la grave enfermedad del Cáncer, uno de los torturantes azotes de la humanidad en nuestro siglo”¹. Es realmente un orgullo institucional ver el cumplimiento de este propósito por más de 2 décadas. Durante las cuales se ha ido mejorando la calidad en cuanto a estructura y contenido de Revista Oncología, satisfaciendo los requerimientos de diversos índices de literatura científica como la Biblioteca Regional de Medicina (BIREME) con su Red de Biblioteca Virtual en Salud (BVS y BVS-Ecu), Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS), Índice Mexicano de Revistas Biomédicas Latinoamericanas (IMBIOMED), Latindex, entre otros. Para ello ha sido necesario implementar una serie de cambios positivos, que van desde el diseño y disposición o “layout” de la Revista, reestructuración de las instrucciones para los autores, del Comité Editorial y sus funciones, creación de bases de datos para alimentar la página web oficial de Revista Oncología, capacitación en cursos de Metodología Científica para los miembros del Comité Editorial de cada núcleo de SOLCA, hasta la implementación de nuevas herramientas que permitan una mejor visibilidad e interacción con otras revistas y bases de datos de alto impacto científico a través del Open Journal System.

Es evidente y conocido por todos que el principal lenguaje científico internacional de comunicación, debate y por supuesto publicación de la información es el idioma inglés. Al punto de que el redactor Jefe de Nature Biotechnology, Christopher Edwards, expresó lo siguiente: “scientists who do not speak or write English well may be subjected to discrimination or misunderstanding if they try to publish in top general - science journals”². Es de conocimiento general que los más destacados científicos y médicos de todo el mundo reciben información de los últimos avances producidos en las diferentes áreas de las ciencias a través de libros y revisiones publicadas en inglés³. Es por esto que en aras de seguir con este proceso de fortalecimiento de Revista Oncología y lograr tener un mejor factor de impacto entre la comunidad científica internacional, que animamos a todos los autores nacionales y extranjeros a comenzar a presentar trabajos completos en el idioma Inglés. En el presente número estamos publicando un artículo completo en este idioma, **Histiocitosis de células de Langerhans localizada en región perianal-genital**, para alentar a cada vez más autores a aceptar este reto.

Tanto este reto como la implementación del Open Journal System serán los pilares de la nueva era de Revista Oncología.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sánchez J. Editorial. Rev Oncol Ecu. 1993; 1(1-2):5.
2. Edwards C. How to write English and influence people [texto electrónico]. Beagle 1998; (32) <http://news.bmn.com/hmsbeagle/32/labres/adapt.htm> (consultado el 1 de septiembre del 2012).
3. Fried P, Wechsler A. How to get your paper published. J Thorac Cardiovasc Surg. 2001; 121: (4 Suppl)S3-7.

CORRESPONDENCIA:

Dr. Carlos García Cruz,
Director Editor Nacional Revista Oncología - SOLCA Guayaquil - Ecuador
Telf.: (593-4) 2288088 ext.: 218 - E-mail: revista@solca.med.ec

RADIOTERAPIA EXTERNA EXCLUSIVA EN CARCINOMA INVASOR AVANZADO DEL CUELLO DEL ÚTERO.

EXTERNAL BEAM RADIATION THERAPY FOR ADVANCED INVASIVE CERVICAL CANCER.

Dr. Luis Morales Vivar^(a), Mg. Estrellita Arciniega Gutiérrez^(b), Dr. Amable Bermeo Flores^(b)

^(a) *Oncólogo Radioterapeuta, Coordinador Área de Radioterapia y Medicina Nuclear - Instituto del Cáncer de SOLCA Loja*

^(b) *Magíster en Salud Pública, Docente Área de la Salud, Universidad Nacional de Loja. Ecuador.*

RESUMEN

Introducción.- Una combinación de radioterapia de haz externo y braquiterapia es el estándar de tratamiento para el cáncer cervical avanzado. Nuestro Hospital no cuenta con Servicio de Braquiterapia. En el presente estudio determinamos los resultados que obtenemos al administrar únicamente dosis mayores de radioterapia de haz externo, y se lo compara con la literatura internacional.

Material y Métodos.- Estudio retrospectivo descriptivo, donde se evalúan 25 pacientes diagnosticadas de cáncer del cuello uterino, estadios IIIB y IV, tratadas en el Instituto del Cáncer de SOLCA Núcleo de Loja, entre Julio de 1997 y Agosto de 2005. Se caracterizan como variables: edad, estadio, tiempo global de tratamiento, sobrevida global, morbilidad tardía y complicaciones. Se presenta los datos usando medidas de resumen de tendencia central y la curva de supervivencia mediante el método Kaplan Meier y el programa estadístico MedCalc versión 12.7.2

Resultados.- 25 pacientes con media de edad de 64 años (rango: 30 – 89), con cáncer cervical en estadios IIIB y IV recibieron una media de 68 Gy con radioterapia externa exclusiva, en un tiempo medio de 64 días de tratamiento. A los 5 años de

ABSTRACT

Introduction.- A combination of external beam radiotherapy and brachytherapy is the standard treatment for advanced cervix cancer. Our hospital does not provide brachytherapy service. The present study determines the obtained results by using only higher doses of external beam radiotherapy, and makes a comparison with the international literature.

Material and Methods.- Descriptive and retrospective study where 25 patients, diagnosed with cervical cancer stages IIIB and IV treated in Cancer Institute SOLCA Loja, between July 1997 and August 2005, were evaluated. The variables characterized are age, stage, overall treatment time, overall survival, morbidity and late complications. Data is presented using summary measures of central tendency and the survival curve using the Kaplan Meier method and the statistical program MedCalc version 12.7.2.

Results.- 25 patients with an average age of 64 years (range: 30-89), with cervical cancer stage IIIB and IV received a median of 68 Gy external radiotherapy exclusively, at a median time of 64 days of treatment. At 5 years follow-up, 6 patients (24 %) were alive without evidence of locoregional tumor activity. The remaining 19 patients (76 %)

CORRESPONDENCIA:

Dr. Luis Morales Vivar - CP: 256

Teléfono: PBX 072614314 (Instituto), ext. 2403; celular: 0979652347 - E-mail: lmv524@gmail.com

Fecha de recepción: 6 de mayo 2012 - Fecha de aprobación: 3 de octubre de 2012

seguimiento, 6 pacientes (24%) se encontraban vivas, sin datos de actividad tumoral locorregional. Las 19 pacientes restantes (76%) sufrieron recaída locorregional. Morbilidad tardía: estenosis vaginal en 9 casos (36%); gastrointestinal baja grado I y II en 8 casos (32%), morbilidad urinaria baja grado II en 8 casos (32%).

Conclusiones.- La radioterapia externa exclusiva no ofrece resultados satisfactorios, con sobrevida baja, comparable a reportes de tratamientos similares.

Palabras clave.- Cáncer cervical, Radioterapia externa exclusiva, sobrevida, morbilidad.

INTRODUCCIÓN

En la ciudad de Loja, como en todo el Ecuador, el cáncer del cuello uterino invasor continúa siendo el de mayor incidencia en las mujeres. Según los datos del Registro de Tumores de SOLCA Núcleo de Loja¹, la tasa de incidencia estandarizada se ubica en 55,3 x 100000.

El cáncer del cuello del útero invasor, avanzado, se trata con la combinación de Radioterapia (RT) y Quimioterapia. Habitualmente, por el volumen tumoral, se inicia la terapia radiante administrando externamente las radiaciones ionizantes, para tratamiento de la pelvis (ganglios regionales) y el primario con tejidos vecinos involucrados (Teleradioterapia, TRT). Posteriormente, se administra radiaciones en la modalidad de Braquiterapia (BT), que permite alcanzar dosis tumorocidas evitando sobrepasar la tolerancia de los órganos vecinos, principalmente vejiga y recto.

En nuestro Instituto, por falta de infraestructura, a las pacientes que ameriten BT, se las refiere a las ciudades de Quito o Guayaquil, ubicadas a 647 y 415 Km de distancia, respectivamente. A las pacientes que no pueden recibir BT, se les administra incremento de dosis de radiaciones a través de TRT, que, dada la tolerancia de los órganos vecinos, principalmente vejiga, recto y asas intestinales, no permiten alcanzar dosis tumorocidas. Existen pocos y antiguos estudios, con números reducidos de pacientes, que reporten resultados obtenidos en el tratamiento del cáncer del cuello del útero avanzado, con TRT exclusiva²⁻⁴.

En el presente trabajo, se analizan las características clínicas de las pacientes en quienes se administró TRT exclusiva, con el objeto de evaluar distintas variables, compararla con los datos de la literatura

had locoregional relapse. Late morbidity: vaginal stenosis in 9 cases (36 %), gastrointestinal low grade I and II in 8 cases (32%), low urinary morbidity grade II in 8 cases (32%).

Conclusions.- The exclusive external radiotherapy does not provide satisfactory results, with low survival, comparable to reports of similar treatments.

Keywords.- cervix cancer; exclusive external radiotherapy; survival; morbidity

internacional, corroborar los pobres resultados obtenidos y servirse de ellos para proponer mejorar la infraestructura de Terapia Radiante que el Instituto del Cáncer de SOLCA Núcleo de Loja, ofrece a sus pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo, no experimental, de base hospitalaria, con revisión de las historias clínicas de las pacientes diagnosticadas con carcinoma invasor avanzado del cuello del útero, tratadas en el Área de Radioterapia del Instituto del Cáncer de SOLCA Núcleo de Loja, entre Julio de 1997 y Agosto de 2005.

La muestra incluida en el estudio fue de 25 pacientes con diagnóstico histológico de cáncer del cuello del útero, en estadios IIIB y IV, estadiadas de acuerdo al sistema FIGO 2001, determinadas tanto por examen clínico como con datos de laboratorio e imagen.

Las pacientes con carcinoma avanzado invasor del cuello del útero, en estadio clínico III o IV, que fueron remitidas a recibir Braquiterapia en centros de mayor complejidad, fueron excluidas del estudio.

Todas las pacientes recibieron una primera fase de TRT, usando una Unidad de Cobaltoterapia (energía de 1,25 MeV), mediante la técnica de caja pélvica modificada, adecuada al volumen tumoral macroscópico y al volumen tumoral clínico, en fraccionamiento diario de 2 Gy, hasta alcanzar 50 Gy. Posteriormente, fueron valoradas en forma cruzada por el personal médico de Ginecología y Radioterapia. A las 25 pacientes sujetas del estudio, que no recibieron BT, sea por volumen o geometría tumoral residual incapacitante para BT, persistencia de afectación clínica parametrial o imposibilidad para trasladarse a otras ciudades a recibirla, se les

administró 9 sesiones adicionales de TRT, mediante una caja pélvica reducida, al primario y tejidos vecinos, en fraccionamiento similar de 2 Gy diarios, alcanzando 68 Gy como dosis total.

Se valoró parámetros de edad, estadio clínico al diagnóstico, tiempo global de tratamiento, respuesta clínica al final del tratamiento, y supervivida libre de enfermedad a 5 años, cuantificada desde la fecha de finalización de terapia radiante hasta la fecha de su último examen de seguimiento, sin recurrencia locorregional o metástasis distantes.

Los términos de respuesta completa o parcial se definieron de acuerdo a los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos de la OMS. La recurrencia locorregional se definió como la aparición de tumor local o regional (vagina, cérvix, útero, parametrios, pelvis), sola o en conjunto con metástasis distantes. Las complicaciones tardías rectales, vesicales e intestinales fueron valoradas de acuerdo al sistema de gradación del RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) y el EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) de 1984⁵, que evalúa en grados del 1 al 4 en forma progresiva la morbilidad tardía a la RT (Tabla 1).

Tabla 1: Morbilidad tardía a la radioterapia RTOG*

Sitio	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Intestino: delgado/ grueso	-Diarrea leve, hasta 5 al día -Sangrado leve -RHA aumentados	-Diarrea moderada, + 5 al día -Moco rectal excesivo -Sangrado intermitente -Dolor moderado	-Obstrucción o sangrado que requieran Cirugía	-Necrosis -Perforación -Fistula
Vejiga	-Atrofia epitelial leve -Telangiectasias mínimas -Hematuria microscópica	-Frecuencia urinaria moderada -Telangiectasias generalizadas -Hematuria macroscópica intermitente	-Frecuencia y disuria urinaria severas -Telangiectasias severas, petequias -Hematuria frecuente -Reducción de la capacidad vesical (menor a 150 cc)	-Necrosis -Vejiga contraída (capacidad menor a 100 cc) -Cistitis hemorrágica severa
Piel	-Atrofia leve -Pigmentación -Caída leve de pelo	-Atrofia en parches -Telangiectasias moderada -Pérdida total del pelo	-Atrofia marcada -Telangiectasias severas	-Ulceración

* Tomado del Late morbidity score según RTOG (Grupo de Oncología y Radioterapia, por sus siglas en inglés)

Para realizar el presente estudio, se contó con la aprobación del Departamento de Docencia del Instituto del Cáncer de SOLCA Núcleo de Loja.

Para la evaluación de los datos, se usaron medidas de tendencia central como medidas de resumen, frecuencia y porcentajes para variables cuantitativas. Se presenta la información en forma de texto y gráficos, curva Kaplan Meier para la supervivencia global y de acuerdo a la respuesta clínica al final de la terapia radiante.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio analizado, se encontraron 165 pacientes diagnosticadas de carcinoma avanzado invasor del cuello del útero: 122 pacientes en estadio IIIB y 43 pacientes en estadio IV. Las pacientes que luego de buena respuesta clínica al manejo inicial con TRT, presentaron morfología tumoral residual adecuada para manejo con BT fueron remitidas a complemento de dosis con dicha modalidad terapéutica. Se obtuvo 25 pacientes (15,15% del total de pacientes con cáncer del cuello del útero invasor avanzado) en quienes, luego de primera fase de TRT, se documentó tumoración residual voluminosa persistente, falta de respuesta o respuesta parcial (disminución del tamaño tumoral menor al 50% del volumen inicial), a las que se declaró no aptas para BT, por lo que se planificó y administraron 9 sesiones adicionales de TRT exclusiva, hasta alcanzar una dosis total de 68 Gy.

La mediana de edad de éstas pacientes fue de 65 años, con valores extremos de 30 y 89 años de edad. Se encontraron 20 pacientes en estadio clínico IIIB y 5 pacientes en estadio clínico IV (Figura 1).

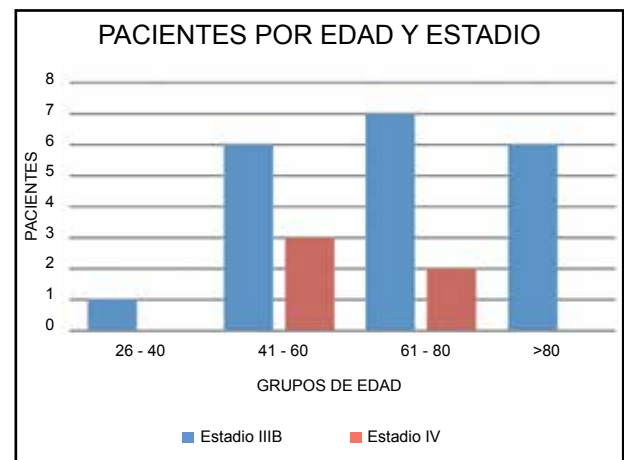


Figura 1.- Distribución de pacientes con carcinoma invasor avanzado del cuello uterino por edad y estadio.

La media del tiempo global de tratamiento fue de 65 días, rango de 52 - 80 días. No se observó diferencias al comparar con la media del tiempo global de tratamiento (64,5 días) entre las pacientes que presentaron recurrencia locorregional y las pacientes que finalmente sobrevivieron más de 5 años.

Al completar la primera fase de terapia radiante externa (50 Gy), se documentó respuesta parcial en 20 pacientes (80%), respuesta clínica completa en 1 paciente (4%), enfermedad estable en las 4 pacientes restantes (16%); al completar la TRT exclusiva (68 Gy), se encontró respuesta clínicamente completa en 9 pacientes (36%), y residual tumoral aparente, clínico, central y parametrial en las 16 pacientes restantes (64%). (Tabla 2).

Tabla 2: Respuesta clínica obtenida al final de la terapia radiante, con 50 y 68 Gy

Respuesta	Dosis	
	50 Gy	68 Gy
Remisión parcial (RP)	20 (80%)	16 (64%)
Remisión completa (RC)	1 (4%)	9 (36%)
Enfermedad estable (EE)	4 (16%)	0
TOTAL	25 (100%)	25 (100%)

p: 0.4945 IC 95%: 0,2842 – 2,0074

Hubo falla locorregional y/o distal en 19 pacientes (76%). En 16 de dichas pacientes, la falla se documentó en los primeros 12 meses, con una mediana de 5 meses. Tres pacientes presentaron falla locorregional a los 15, 27, y 53 meses, respectivamente. En una paciente se documentó falla distal (unión condrocostal y pulmonar) y locorregional a los 4 meses.

A los 5 años de vigilancia, 6 pacientes (24%) se encontraron libres de enfermedad; 10 pacientes fallecieron con actividad tumoral documentada clínica, citológica o histológica. La mediana de muerte fue a los 11,5 meses; en 7 pacientes no se pudo documentar la fecha de fallecimiento por pérdida del seguimiento, luego del diagnóstico de recidiva tumoral. Finalmente, 2 pacientes, que fueron remitidas a Quimioterapia de rescate, se mantuvieron vivas sin datos de actividad tumoral por más de 5 años. La curva de supervivencia por el método de Kaplan Meier se muestra en la Figura 2.

No se obtuvo diferencias estadísticamente significativa en relación al tipo de respuesta obtenida

tanto en la primera como en la segunda fase de radioterapia externa exclusiva y la sobrevida global (p de 0,49, no significativa, con un intervalo de confianza del 95% entre 0,2842 y 2,0074).

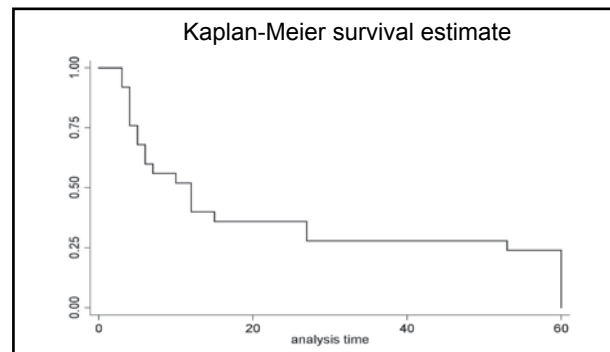


Figura 2.- Sobrevida de pacientes con carcinoma invasor avanzado del cuello uterino sometidas a Radioterapia Externa a los 5 años.

La morbilidad tardía observada fue mayoritariamente grado 1 y 2, tanto intestinal baja como urinaria (Figura 3). Como dato adicional, en 9 pacientes (36% del total) se documentó estenosis vaginal por sinequias.

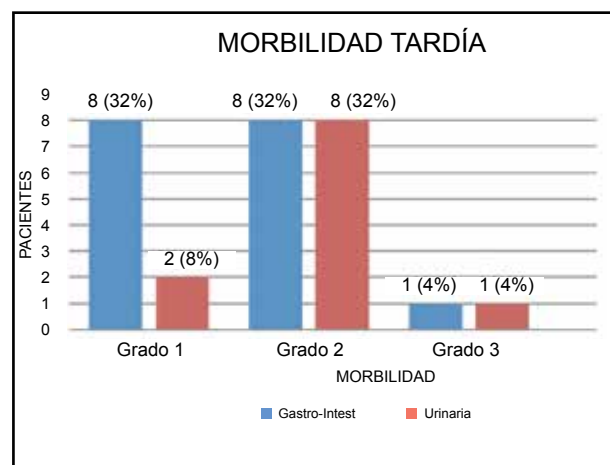


Figura 3.- Morbilidad tardía de pacientes con carcinoma invasor avanzado del cuello uterino.

DISCUSIÓN

El papel que desempeñan las radiaciones ionizantes en el tratamiento del cáncer invasor del cuello del útero, avanzado, se basa en poder alcanzar dosis altas en el tumor. La BT es decisiva en todos los protocolos de tratamiento. En el Instituto del Cáncer de SOLCA Núcleo de Loja, como en todas las unidades de SOLCA del país, se ha adoptado como

guía los Lineamientos NCCN (Red Comprensiva Nacional del Cáncer, por sus siglas en inglés) del Instituto del Cáncer de EEUU⁶. Algunos centros oncológicos⁷⁻⁹ tienen protocolos que administran BT de entrada, y/o concomitante a dosis moderadas de Radioterapia externa, con resultados similares a los obtenidos con la secuencia de Radioterapia externa - Braquiterapia.

En el presente estudio, se obtuvo una sobrevida libre de enfermedad a 5 años que se observa discretamente mejor a la reportada en los escasos resultados obtenidos en estudios similares, incluso considerando estadios de la enfermedad más tempranos²⁻⁴.

La sobrevida libre de enfermedad a 5 años encontrada en ésta revisión: 24%, en pacientes con estadio clínico III/IV, refleja la importancia de la BT, al compararla con reportes del manejo con TRT + BT, en los mismos estadios: 55 - 64%¹⁰⁻¹².

La recurrencia locorregional precoz, en los primeros 12 meses de seguimiento, más que recurrencia, hacen pensar en persistencia tumoral, al tener en mente la imposibilidad de alcanzar dosis tumorocidas radicales con TRT exclusiva. El no obtener resultado estadísticamente significativo en relación al tipo de respuesta obtenida en la primera o segunda fase de terapia radiante y la sobrevida global, hace pensar que no se trata de una variable pronóstica en éste pequeño grupo de pacientes.

Dada la dosis administrada, la morbilidad tardía observada, predominantemente gastrointestinal y urinaria (grados I y II), es baja y menor a la

que reportan los estudios similares comparables, mencionados. En la piel, solamente se documentó pigmentación y leve caída de pelo. Destaca el hecho de encontrar un porcentaje importante de pacientes con estenosis vaginal, secuela observada en las pacientes que, por decisión personal, no han reanudado su vida sexual activa, principalmente por temor e idiosincrasia, pero que, en el seguimiento clínico, impide la visualización o la toma de muestras cito – histológicas para documentar remisión o recurrencia de la actividad tumoral.

CONCLUSIONES

La modalidad de terapia radiante de Radioterapia externa exclusiva para el manejo del cáncer cervical avanzado (estadios III y IVA) ofrece pobres resultados de control y sobrevida, independientemente de la respuesta obtenida tanto en la primera como en la segunda fase de Radioterapia.

El presente estudio pretende aportar datos para justificar, a nivel local, la necesidad de contar con equipamiento mínimo para implementar un Área de Braquiterapia en nuestro Instituto.

Probablemente, se sigan presentando pacientes que sean candidatas para que reciban TRT exclusiva. Deberá optimizarse la infraestructura con el objeto de poder ofrecer terapia radiante con mejor distribución de dosis (Equipo de Megavoltaje de mayor energía), planificaciones de tratamiento en 3D, IMRT (Radioterapia de Intensidad Modulada, por sus siglas en inglés); y, la asociación de Quimioterapia al esquema de tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Garrido H, Yunga E. Incidencia del Cáncer en Loja, estudio de una década. Registro de Tumores de Loja. Loja: Imprenta UTPL; 2010.
2. Akine Y, Hashida I, Kajiura Y, Watai K, Tsukiyama I, Egawa S, et al. Carcinoma of the uterine cervix treated with external irradiation alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1986 Sept; 12 (9): 1611 – 1616.
3. Matsuura K, Okabel T, Fujita K, Tanimoto H, Akagi Y, Kgemoto M. Clinical results of external beam radiotherapy alone with a concomitant boost program or with conventional fractionation for cervical cancer patients who did not receive intracavitary brachytherapy. *Radiat Res.* 2012; Nov 1;53(6):900-5.
4. Saibishkumar E, Patel F, Sharma S, Karunanidhi G, Sankar A, Mallick I. Results of external-beam radiotherapy alone in invasive cancer of the

- uterine cervix: a retrospective analysis. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2006 Feb;18(1):46-51.
5. Cox T, Stetz J, Pejak T. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995 Mar 30; 31(5):1341-6.
 6. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Cervical cancer. Version 2.2013. Available at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf. Accessed October 1, 2012.
 7. Ota T, Takeshima N, Tabata T, Hasumi K, Takizawa K. Treatment of squamous cell carcinoma of the uterine cervix with radiation therapy alone: long-term survival, late complications, and incidence of second cancers. Br J Cancer. 2007; 97(8):1058-1062.
 8. Rose P, Bundy B, Watkins E, Thigpen T, Deppe G, Maiman M, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. N Eng J Med. 1999 Apr 15; 340(15):1144-53.
 9. Whitney C, Sause W, Bundy B. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin vs. hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative paraaortic lymph nodes: A Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. J Clin Oncol. 1999 May; 17(5):1339-48.
 10. Gaffney D, Du Bois A, Narayan K, Reed N, Toita T, Pignata S, et al. Practice patterns of radiotherapy in cervical cancer among members groups of the Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007 Jun 1; 68(2): 485-90.
 11. Jones B, Tan L, Blake P, Dale R. Results of a questionnaire regarding the practice of radiotherapy for carcinoma of the cervix in the UK. Br J Radiol. 1994 Dec; 67:1226-1230.
 12. Lanciano R, Pajak T, Martz K, Hanks G. The influence of treatment time on outcome for squamous cell cancer of the uterine cervix treated with radiation: A patterns-of-care study. Int J Radiat Biol Phys. 1993 Feb 15; 25(3): 391-7.

Del Editor

PUBLICACIÓN DUPLICADA

El estándar de una publicación científica dicta que los artículos originales enviados para publicación no han sido publicados previamente ni están siendo considerados simultáneamente para su publicación en otra revista científica periódica. Los autores que envíen artículos para ser considerados en “ONCOLOGÍA” serán recordados de este requerimiento al firmar la carta de exclusividad y la de cesión de los derechos de autor sobre la publicación enviada. La duplicación de una publicación es contraria a la ética que gobierna la difusión de la información científica y los autores de trabajos científicos deben estar conscientes de que esta conducta es inaceptable.

ARTÍCULO ORIGINAL

CÁNCER DE MAMA: ASOCIACIÓN DE POLIMORFISMOS DEL GEN MTHFR (C677T Y A1298C) CON CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS EN INDIVIDUOS AFECTOS DE LA POBLACIÓN ECUATORIANA. BREAST CANCER: POLYMORPHISM ASSOCIATION OF MTHFR GENE (C677T AND A1298C) WITH PATHOLOGICAL FEATURES IN AFFECTED INDIVIDUALS IN THE ECUADORIAN POPULATION.

Btlga. Carolina Echeverría^(a), Blgo. Andrés López-Cortés^(a), MSc. Gabriela Jaramillo-Koupermann^(a), Btlgo. Fabián Oña-Cisneros^(a), MD. Felipe Rosales^(b), MD. César Paz-y-Miño^(a)

^(a) Instituto de Investigaciones Biomédicas. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de las Américas.

^(b) Departamento de Patología. Hospital Oncológico Solón Espinosa Ayala. Quito - Ecuador.

Se agradece al Departamento de Patología del Hospital Oncológico Solón Espinosa Ayala (SOLCA) y al Área de Análisis. Clínico del Hospital Cantonal de Machachi por su colaboración en la entrega de muestras biológicas e historiales clínicos.

RESUMEN

Introducción.- El cáncer de mama es una de las enfermedades más frecuentes en mujeres seguido del cáncer de ovario. El Ecuador presenta una incidencia de 35,8 por cada 100.000 individuos y más del 95% de las neoplasias en mama son adenocarcinomas. Los polimorfismos A1298C y C677T del gen MTHFR se han visto envueltos en la reducción enzimática, el cual afecta al metabolismo de los folatos, estas mutaciones también pueden causar enfermedades cardiovasculares vinculadas con la homocisteína. Como objetivo, se asociaron los polimorfismos previamente mencionados con las características histopatológicas de las mujeres ecuatorianas diagnosticadas con cáncer de mama.

Material y Métodos.- Estudio retrospectivo, caso-control. Para la genotipificación se realizó PCR-RFLP para los 200 individuos: 100 individuos sanos y 100 afectados, posteriormente se confirmó los resultados con secuenciación genética. Se clasificó en una base de datos los diferentes niveles de receptores

ABSTRACT

Introduction.- Breast cancer is one of the most common diseases in women followed by ovarian cancer. Ecuador has an incidence of 35.8 every 100,000 individuals and more than 95% of breast neoplasms are adenocarcinomas. The C677T and A1298C polymorphisms of the MTHFR gene have been involved in the enzymatic reduction, which affects folate metabolism; these mutations can also cause cardiovascular diseases associated with homocysteine. As an objective, the aforementioned polymorphisms were associated to the histopathologic features of Ecuadorian women diagnosed with breast cancer.

Material and Methods.- Retrospective, case-control study. For genotyping PCR-RFLP was performed on 200 individuals: 100 healthy individuals and 100 affected, then the results were confirmed with genetic sequencing. Different levels of membrane receptors together with the type of cancer were classified in a database and associated

CORRESPONDENCIA:

César Paz-y-Miño MD - Instituto de Investigaciones Biomédicas. Universidad de Las Américas.
Teléfono/Fax: (593-2) 3340229-3970073 - Dirección: Av. Eloy Alfaro y José Queri, Bloque 5, 2do piso. Quito, Ecuador.
E-mail: cpazymino@udla.edu.ec; alopez@udla.edu.ec
Fecha de recepción: 27 de agosto de 2012 - Fecha de aprobación: 4 de diciembre de 2012

de membrana conjuntamente con el tipo de cáncer y se lo asoció con los polimorfismos C677T y A1298C mediante pruebas estadísticas chi-cuadrado y odds ratio.

Resultados.- La combinación entre los genotipos MTHFR C/T y T/T generaron un OR de 7,5 (95% IC = 4,0-14,2; P = 0,000). El polimorfismo A1298C no presentó riesgo estadísticamente significativo (P = 1).

Conclusiones.- Existe riesgo significativo del polimorfismo MTHFR C677T con el desarrollo del cáncer de mama, al igual que otras asociaciones encontradas en estudios anteriores como: EGFR en cáncer de pulmón, NF2 en neurofibromatosis, entre otros las cuales son importantes para poder entender nuestro genoma en un país multiétnico.

Palabras Claves.- Neoplasias de mama, proteína MTHFR, estrógenos, progesterona, Her2/neu.

with the C677T and A1298C polymorphisms using chi-squared test statistics and odds ratio.

Results.- The combination of MTHFR genotypes C / T and T / T generated an OR of 7.5 (95% CI = 4.0 to 14.2, P = 0.000). The A1298C polymorphism showed no statistically significant risk (P = 1).

Conclusions.- There is a significant risk of MTHFR C677T polymorphism with the development of breast cancer as well as other associations found in previous studies: EGFR in lung cancer, in NF2 neurofibromatosis, among others which are important for understanding our genome in a multiethnic country.

Keywords.- Breast neoplasms, MTHFR protein, estrogen, progesterone, Her2/neu.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama se desarrolla por la acumulación progresiva de factores ambientales, genéticos y hereditarios en células del tejido mamario¹. Las incidencias más altas están presentes en el Oeste de Europa (89,9), Oceanía (85,5) y Norte de Europa (76,7), mientras que Sudamérica presenta una menor incidencia (44,3)². Estados Unidos presenta una frecuencia de 232.340 nuevos casos por año y es la segunda causa de mortalidad con un estimado de 40.030 fallecidos para el año 2013³.

Con respecto a Ecuador, la última tasa de incidencia reportada en Quito es 35,8 por cada 100.000 habitantes entre el 2003-2005. En las mujeres ecuatorianas existe mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama a partir de los 35 años, incrementando progresivamente el riesgo en edades avanzadas⁴.

Más del 95% de las neoplasias mamarias son adenocarcinomas, divididos en carcinomas in situ e invasivo. El carcinoma in situ es la proliferación neoplásica limitada entre los conductos y los lobulillos por la membrana basal; y se clasifica en ductal in situ y lobulillar in situ⁵.

El carcinoma invasivo, también llamado infiltrante, se

lo reconoce una vez que las células malignas hayan penetrado el estroma a través de la membrana basal; y se clasifica en ductal, lobulillar, tubular, medular, papilar y metaplásico⁶. Actualmente, existen diferentes métodos de identificación, entre los cuales están las pruebas genéticas de BRCA1, BRCA2, CHEK2, p53; las pruebas Inmunohistoquímicas (IHQ) para la identificación de los receptores hormonales y del oncogén HER2/neu⁷.

El receptor de estrógenos regula la expresión génica involucrada en la proliferación y diferenciación celular; el receptor de progesterona ha sido considerado como un excelente factor predictivo en tumores mamarios⁸. El gen HER2/neu (c-ErbB-2), codifica la glicoproteína receptora del factor de crecimiento epidermal humano tipo 2. Se estima que esta proteína membranal se sobreexpresa el 30% en casos de carcinoma mamario, es decir, mientras que las células epiteliales normales presentan entre 20.000 y 50.000 receptores de membrana, las células tumorales pueden llegar a tener hasta 2 millones^{8,9}.

Se ha encontrado que en el carcinoma ductal in situ existe sobreexpresión de HER2/neu en el 60% de los casos¹⁰. Además, se ha visto que un resultado IHQ basal-like (estrógeno, progesterona y HER2/neu negativos) es más agresivo, expandiéndose a

otras zonas del cuerpo. Alrededor del 20% de casos son triple negativo y ocurre con mayor frecuencia en mujeres jóvenes, afroamericanas, latinas y en mujeres que presentan mutaciones en BRCA1⁵.

El gen MTHFR se localiza en el cromosoma 1p36.3, compuesto por once exones los cuales codifican una proteína de 656 aminoácidos denominada metilentetrahidrofolato reductasa.

Esta proteína cataliza la reacción irreversible de 5-10-metilentetrahidrofolato a 5-metiltetrahidrofolato, donador para la remetilación de homocisteína a metionina¹¹.

Los folatos metabolizados por la cascada genética de MTHFR, son utilizados para la síntesis de purinas, reparación y metilación del ADN¹². Dos variaciones alélicas del gen MTHFR han sido descritas, C677T (ala/ val) y A1298C (glu/ala), reduciendo así la actividad de la metilentetrahidrofolato reductasa en un 40%.

Por otro lado, se ha demostrado que la mutación C677T incrementa la concentración de homocisteína en el plasma, produciendo el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y reducción de la metilación del ADN en pacientes con cáncer^{12,13}.

Con respecto a la mutación A1298C, se ha demostrado que presenta la misma actividad enzimática, pero se encuentra asociado a varias enfermedades genéticas¹¹⁻¹³.

Al ser importantes los folatos en la fisiología humana, esta investigación tiene como objetivo el evaluar los polimorfismos MTHFR C677T y A1298C, y asociarlos con características histopatológicas de mujeres afectas con cáncer de mama.

MATERIAL y MÉTODOS

Muestras biológicas

Se realizó un estudio retrospectivo caso-control. Se analizaron 200 mujeres ecuatorianas. Gracias al Departamento de Patología del Hospital Oncológico Solón Espinosa Ayala (SOLCA), se obtuvo 100 muestras de tejido tumoral embebido en parafina que fueron diagnosticados con cáncer de mama entre

los años 2008-2011. Las muestras tumorales fueron clasificadas en base a los análisis histopatológicos e IHQ (estrógeno, progesterona y HER2/neu).

Gracias al Área de Análisis Clínico del Hospital de Machachi se obtuvieron 100 muestras de sangre periférica de individuos sanos sin antecedentes familiares o personales de cáncer de mama ni ovario; estas personas aceptaron voluntariamente participar en la investigación y firmaron su respectivo consentimiento informado.

Análisis genético

Para la extracción de ADN de los casos se utilizó xilol para la eliminación de parafina, posteriormente se realizó la digestión por 1 día a 50°C con proteinasa K. Para los individuos sanos se extrajo el ADN a partir de sangre periférica utilizando el kit PureLink Genomic DNA (Invitrogen, Madison, WI), obteniendo así una concentración promedio de ADN tumoral de 84,35ng/μL y una concentración promedio de 35,15ng/μL para ADN de sangre periférica medido mediante NanoDrop 2000 (Thermo Scientific, Waltham, MA).

Para la reacción de PCR-RFLP se utilizó un volumen final de 50μL, conteniendo 34μL de agua Mili-Q, 0,4μM de primers FW y RV, 4μL de ADN, 1,5mM de MgCl₂, 5μL de 10x buffer (200mM Tris-HCl pH 8.4 y 500mM KCl), 0,2mM de dNTP's y 2U de Taq Polimerasa Platinum (Invitrogen, Madison, WI).

En el análisis del gen MTHFR C677T (ala/val) se logró amplificar un fragmento de 86 pb con los primers FW 5'-TGACCTGAAGCACTTGAAGGAGAA-3' y RV 5'-GGAAGAATGTGTCAGCCTCAAAGA-3'.

Para la PCR se utilizó el termociclador Sure Cycler 8800 (Agilent, Santa Clara, CA), el programa de PCR fue: denaturación inicial a 95°C por 5 minutos; seguido de 35 ciclos a 94°C por 30 segundos, 60°C por 45 segundos, 70°C por 45 segundos, y una elongación final de 72°C por 3 minutos. Para la digestión del fragmento amplificado se utilizó 5U de la enzima de restricción HinfI (Invitrogen, Carlsbad, CA) por 4 horas a 37°C. Los productos digeridos por la enzima se los separó por electroforesis en gel de agarosa al 5% con bromuro de etidio y se observaron los resultados en el transiluminador ImageQuant 300 (General Electric, Fairfield, USA).

En los homocigotos (C/C) se observó una banda de 86pb, los heterocigotos (C/T) de 86, 50 y 36pb y los homocigotos mutantes (T/T) de 50 y 36pb. En el análisis de MTHFR A1298C (glu/ala), se amplificó un fragmento de 84pb con los primers: FW 5'-GGAGGAGCTGCTGAAGATGTG-3' y RV 5'-TCTCCCGAGAGGTAAAGAACGAA-3'.

La denaturación inicial fue 95°C por 5 minutos, seguido de 35 ciclos a 94°C por 30 segundos, 59°C por 45 segundos, 72°C por 45 segundos, 72°C por 3 minutos para la elongación final. El producto amplificado se lo digirió a 37°C por 4 horas con 5U de la enzima MbolI (Promega, Madison, WI). Los homocigotos (A/A) presentaron fragmentos de 25, 28 y 31pb, los heterocigotos (A/C) de 59, 31, 28 y 25pb y los homocigotos mutantes (C/C) de 59 y 25pb.

Los resultados de la PCR-RFLP fueron confirmados mediante análisis de secuencias en el equipo Genetic Analyzer 3130 (Applied Biosystems, Austin, TX). El volumen de reacción final fue 12µL, 2,8µL de agua Mili-Q, 3 a 10ng de producto de PCR, 2µL de 5X buffer, 3,2µL (1µM) de primer FW, 1µL del estándar de secuencia BigDye Terminator v3.1 (Applied Biosystems, Austin, TX). El siguiente programa fue utilizado: 3 minutos a 96°C, 30 ciclos de 10 segundos a 96°C, 5 segundos a 50°C y 4 minutos a 60°C. Los análisis obtenidos de las secuencias se almacenaron en el Sequencing Analysis Software 5.3.1 (Applied Biosystems, Austin, TX), y se realizó una comparación de las secuencias obtenidas en el GeneBank (MTHFR NG_013351).

Análisis estadístico

Tanto las frecuencias alélicas como las frecuencias genotípicas se calcularon con la información obtenida de los genotipos. Se utilizó la ecuación de Hardy-Weinberg para determinar el equilibrio entre los genotipos, con una página que se encuentra disponible en el internet (<http://www.oege.org/software/hwe-mr-calc.shtml>). Se aplicaron las pruebas estadísticas de chi-cuadrado (χ^2) y odds ratio (OR) (intervalo de confianza al 95%; tabla de contingencia 2x2) con el programa PASW 18 (SPSS, Chicago, IL), para determinar el riesgo entre el gen MTHFR y el cáncer de mama. Los valores de $p < 0,05$ se consideraron significativos.

RESULTADOS

En la Tabla 1 se observa las características clínico-patológicas de los individuos afectados. Con respecto a la edad, el 56% de las mujeres afectas presentaron igual o más de 50 años. Se observó que el seno derecho es el más afectado con un 58%. En cuanto al estadio tumoral (pTNM), el 57% de los casos fueron diagnosticados con cáncer en estadio II y el 20% en estadio III. Por otro lado, las pruebas IHQ determinaron que el 64% de mujeres presentaron estrógenos positivos, 62% progesterona positivo y 73% receptor Her2/neu negativo.

Tabla 1: Información clínico-patológica de los pacientes con cáncer de mama.

Variables	Porcentaje (%)
Edad (años)	
< 50	44
≥ 50	56
Seno afectado	
Derecho	58
Izquierdo	42
Estadio tumoral (pTNM)	
≤ Estadio I	23
Estadio II	57
≥ Estadio III	20
Estrógeno	
Positivo	64
Negativo	36
Progesterona	
Positivo	62
Negativo	38
Receptor Her2/neu	
+1	11
+2	5
+3	11
Negativo	73

La Tabla 2 presenta la distribución genotípica y frecuencia alélica de los polimorfismos de nucleótido simple C677T y A1298C (Figuras 1A y B).

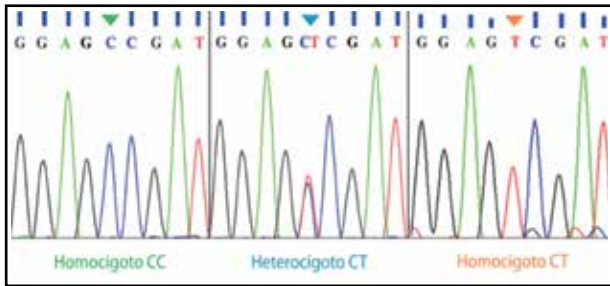


Figura 1A.- Genotipos C/C, C/T y T/T del polimorfismo MTHFR C677T mediante análisis de secuencias.

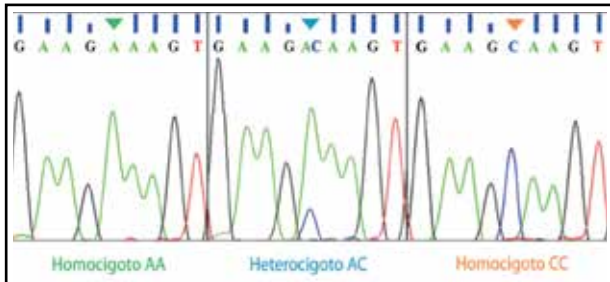


Figura 1B.- Genotipos A/A, A/C y C/C del polimorfismo MTHFR A1298C mediante análisis de secuencias.

Con respecto al polimorfismo C677T, el homocigoto mutante (T/T) presentó una frecuencia alélica de 0,14 en casos y 0,01 en controles, la variante (C/C) presentó una frecuencia alélica de 0,22 en casos y 0,68 en controles, y el heterocigoto (C/T) presentó una frecuencia de 0,64 en casos y 0,31 en controles. La prueba de Hardy-Weinberg determinó que la población de estudio se encuentra en equilibrio ($P > 0,05$).

Tabla 2: Distribución genotípica y frecuencia alélica de los polimorfismos MTHFR C677T y A1298C.

Polimorfismos Genotipos	Frecuencias genotípicas			Frecuencia alélicas			HWE a, P
	Casos	Controles	Todos	Casos	Controles	Todos	
C677T	C/C	0,22	0,68	0,45	0,54	0,84	> 0,05
	C/T	0,64	0,31	0,48			
	T/T	0,14	0,01	0,07	0,46	0,16	
A1298C	A/A	0,96	0,97	0,97	0,98	0,98	> 0,05
	A/C	0,03	0,02	0,02			
	C/C	0,01	0,01	0,01	0,02	0,02	

^a Equilibrio Hardy-Weinberg de toda la población de estudio.

La Tabla 3 presenta la clasificación histopatológica del cáncer de mama asociada con las frecuencias genotípicas estudiadas. En la población afecta se observó que el 78% presentó carcinoma ductal infiltrante y el 9% presentó lobulillar infiltrante. Con relación a los polimorfismos estudiados, el carcinoma ductal infiltrante fue el perfil histopatológico con mayor porcentaje en C677T (CC, CT y TT) y en A1298C (AA y AC).

Tabla 3: Clasificación histopatológica del cáncer de mama asociada con la frecuencia de individuos con cada uno de los genotipos de MTHFR C677T y A1298C.

Porcentaje	Ductal insitu	Ductal infiltrante	Lobulillar insitu	Lobulillar infiltrante	Papilar invasor	Mucinoso	Medular	Total
C677T								
CC	3	12	0	4	1	2	0	22
CT	0	56	0	4	2	1	1	64
TT	0	10	1	1	1	1	0	14
Total	3	78	1	9	4	4	1	100
A1298C								
AA	3	74	1	9	4	4	1	96
AC	0	3	0	0	0	0	0	3
CC	0	1	0	0	0	0	0	1
Total	3	78	1	9	4	4	1	100

En la Tabla 4 se asocia los polimorfismos C677T y A1298C con el perfil IHQ. Existe un mayor número de casos para los receptores de membrana con el siguiente patrón: estrógeno positivo, progesterona positivo y HER2/neu negativo, con los siguientes porcentajes CC: 10, CT: 29 y TT: 3; AA: 41, AC: 1 y CC: 0.

Tabla 4: Asociación de los polimorfismos MTHFR C677T y A1298C con el perfil inmunohistoquímico.

Receptores			MTHFR C677T (%)			MTHFR A1298C (%)		
E ^a	P ^b	H ^c	CC	CT	TT	AA	AC	CC
-	-	-	5	12	1	17	1	0
-	-	+	0	7	3	9	1	0
-	+	+	0	3	0	2	0	1
-	+	-	0	3	2	5	0	0
+	+	-	10	29	3	41	1	0
+	-	+	0	2	2	4	0	0
+	+	+	5	4	2	11	0	0
+	-	-	2	4	1	7	0	0

^a Estrógeno, ^b Progesterona, ^c HER2/neu

En la Tabla 5 se detalla la asociación que existe entre la presencia de los polimorfismos y el riesgo a desarrollar cáncer de mama. Relacionado a C677T, los individuos heterocigotos (C/T) presentaron un OR de 6,4 (95% IC = 3,4-12,2; P = 0,000), mientras que la combinación de los genotipos C/T y T/T generaron un OR de 7,5 (95% IC = 4,0-14,2; P = 0,000). En cambio para A1298C, los genotipos A/C, C/C y A/A + C/C no presentaron riesgo significativo (P = 1).

Tabla 5: Asociación de los polimorfismos MTHFR C677T y A1298C con el riesgo a desarrollar cáncer de mama.

Polimorfismos	Genotipos	Casos n (%)	Controles n (%)	OR	95% IC	P
C677T	C/C ^a	22 (22)	68 (68)	1,0		
	C/T	64 (64)	31(31)	6,4	3,4 - 12,2	0,000
	T/T	14 (14)	1 (1)	43,3	5,4 - 348	0,000
	C/T+ T/T	78 (78)	32 (32)	7,5	4,0 - 14,2	0,000
A1298C	A/A ^a	96 (96)	97 (97)	1,0		
	A/C	3 (3)	2 (2)	1,5	0,3 -9,3	1
	C/C	1 (1)	1 (1)	1,0	0,6 - 16,4	1
	A/A+ C/C	4 (4)	3 (3)	1,4	0,3 -6,2	1

^a Referencia

Discusión

A nivel mundial, existen varios estudios que relacionan la presencia de los polimorfismos MTHFR C677T, A1298C con la hiperhomocisteinemia y la deficiencia de folatos en el organismo, los cuales son factores importantes para el desarrollo de diferentes enfermedades como cardiovasculares, defectos del tubo neural, malformaciones congénitas, glaucoma y varios tipos de cáncer: colorectal, gástrico, esófago, ovario y leucemia¹⁴⁻²².

Con respecto al cáncer de mama, se ha observado que existen resultados controversiales sobre la asociación de MTHFR C677T y A1298C con esta enfermedad. Siendo este el primer estudio en población femenina del Ecuador y de Latinoamérica, debido a que el primer estudio en población masculina ecuatoriana se lo realizó en individuos afectados con carcinoma prostático²³.

La información clínico-patológica de la población en estudio generó datos de interés: el 44% de los casos presentó menos de 50 años, el 20% de los pacientes presentó un estadio tumoral 3 y el 57% un estadio tumoral 2, sugiriendo la importancia de realizarse revisiones médicas desde una edad temprana.

La clasificación histopatológica demostró que los tipos de cáncer mamario con mayor frecuencia en el Ecuador son: ductal infiltrante (78%) y lobulillar infiltrante (9%). Además, es importante resaltar que los genotipos presentes con mayor frecuencia en el carcinoma ductal infiltrante son MTHFR C/T (56%) y MTHFR A/A (74%), y en el carcinoma lobulillar infiltrante son MTHFR C/T y C/C (4%), y MTHFR A/A (9%).

Las pruebas IHQ determinaron que el 64% de individuos presentaron estrógeno positivo, el 62% progesterona positivo y el 73% receptor Her2/neu negativo. Con respecto a la asociación de los receptores con las variantes genéticas MTHFR C677T y A1298C, se observó que los genotipo MTHFR C/T (29%) y MTHFR A/A (41%) estuvieron en mayor porcentaje en el patrón IHQ (+, +, -), demostrando la importancia en la realización de estudios cada vez más específicos y moleculares para el diagnóstico temprano de la enfermedad.

Referente al patrón IHQ (-, -, -), el 18% de la población afecta lo presentó, observando una predominancia del genotipo MTHFR C/T (12%) y de MTHFR A/A (17%).

El gen MTHFR ha sido ampliamente estudiado en procesos de metilación, reparación y síntesis del ADN. La importancia de este estudio radica en determinar el comportamiento genético de los polimorfismos MTHFR C677T y A1298C en ecuatorianos, y así comparar sus datos con las diferentes etnias mundiales.

En afectados, se observó una mayor frecuencia genotípica de C/T (0,64) y A/A (0,96), mientras que en sanos, se observó una mayor frecuencia genotípica en C/C (0,68) y A/A (0,97).

Con respecto a la frecuencia alélica, se observó que el alelo C se encuentra presente en la población con

mayor frecuencia (0,69) que el alelo T (0,31). De igual forma lo hace el alelo A en la variante A1298C. Es por ello que el análisis de Hardy-Weinberg refleja una población en equilibrio genético.

La prueba OR expresa el riesgo que presenta una población para el desarrollo de una enfermedad, bajo la presencia de mutaciones o cambios en el material genético. En este estudio se observó que la presencia del polimorfismo MTHFR C677T se relaciona con el riesgo a desarrollar cáncer de mama.

La presencia de MTHFR C/T generó un OR de 6,4, el genotipo T/T generó un OR de 43,3, y la asociación de los genotipos C/T + T/T generaron un riesgo de 7,5 ($P = 0,000$). La asociación positiva entre la variante MTHFR C677T y el desarrollo del cáncer de mama se observó en cuatro estudios de diferentes poblaciones: Italia ($OR = 2,5$)²⁴, Australia ($OR = 1,43$)²⁵, Turquía ($OR = 2,54$) ($OR = 1,25$)^{26,27}, y Estados Unidos ($OR = 1,11$)²⁸. Por el contrario, la mayoría de estudios reflejan una asociación no significativa entre MTHFR C677T con el cáncer de mama²⁹⁻³⁴.

Estos resultados pueden deberse a factores alimenticios; carga genética propia de cada etnia mundial, como las variaciones en las mutaciones de

BRCA1/2; el rol de las enzimas metabolizadoras de folatos, tanto en la metilación del ADN como en la síntesis de las purinas; ambiente hormonal y estatus de menopausia²⁴.

En población ecuatoriana se ha observado riesgo significativo entre los genotipos MTHFR C/T + T/T con el desarrollo del cáncer prostático en hombres ($OR = 2,2$)²³, y mamario en mujeres ($OR = 7,5$). Confirmando además que el género también se relaciona con la predisposición a presentar la variante MTHFR C677T, tal como lo confirmó De Re et al³⁵. Con respecto a la variante MTHFR A1298C, no existió asociación significativa con el desarrollo del cáncer de mama en la población ecuatoriana.

CONCLUSIONES

La asociación encontrada entre MTHFR C677T y el cáncer de mama, al igual que las asociaciones encontradas en nuestros estudios previos: MTHFR y SRD5A2 en cáncer prostático, EGFR en cáncer pulmonar, hMSH2 en linfoma no-Hodgkin, NF2 en neurofibromatosis, hRAD54 en leucemia mieloblástica aguda y meningioma, y RB1 en retinoblastoma, son de importancia para entender el comportamiento epigenético entre el genoma y las variantes ambientales del Ecuador.

BIBLIOGRAFÍA

- Huang Y, Davidson N. Breast Cancer: Principles of molecular medicine. New Jersey: Humana press; 2006; p. 728-735.
- Global Cancer Statistics. Atlanta: American Cancer Society. Ca Cancer J Clin. 2011; 61: 69-90.
- American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2012. Atlanta: American Cancer Society. 2012.
- Cueva P, Yépez J. Epidemiología del Cáncer en Quito 2003-2005. Registro Nacional de Tumores SOLCA. Quito: AH Editorial; 2009; p. 133-141.
- National Cancer Institute (NCI). Breast Cancer-Health Professional Version. U.S National Institute of Health. 2012.
- Kumar V, Abbas A, Fausto N, Aster J. Patología estructural y funcional. 8va ed. Barcelona: Elsevier; 2010; p. 1080-1087.
- González L, Ávila A, Echeverri C, Jaramillo S, Salazar R, Aristizábal B. HER2/neu and Breast Cancer: Diagnosis and Clinical Issues. Rev Colomb Cancerol. 2011; 11(1): 40-57.
- Hurtado-Estrada G, Sánchez-Forgach E, Miranda-Hernández H, Mares-Corona J, Medina-Villaseñor E, Grifaldo-Maldonado B, et al. Factores de pronóstico en cáncer de mama. Gamo. 2004; 3(2): 28-32.

9. Horton J. Her2 and trastuzumab in breast cancer. *Cancer Control*. 2001; 8 (1): 103-110.
10. Latta E, Tjan S, Parkes R, O'Malley F. The role of HER2/neu overexpression/amplification in the progression of ductal carcinoma in situ to invasive carcinoma of carcinoma of the breast. *Mod Pathol*. 2002; 15(12): 1318-1325.
11. Martin D, Boersma B, Howe T, Goodman J, Mechanic L, Chanock S, et al. Association of MTHFR gen polymorphisms with breast cancer survival. *BMC Cancer*. 2006; 6: 257.
12. Shrubsole M, Gao YT, Cai Q, Ou Shu X, Dai Q, Hébert J, et al. MTHFR Polymorphisms, Dietary Folate Intake, and Breast Cancer Risk: Results from the Shanghai Breast Cancer Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004; 13: 190-196.
13. Muhammad A, Malik F, Mahmood A. Mutational Analysis of the MTHFR Gene in Breast Cancer Patients of Pakistan Population. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2012; 13: 1599-1603.
14. Michael S, Qamar R, Akhat F. C677t polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is associated with primary closed angle glaucoma. *Mol Vis*. 2008; 14:661-665.
15. Hejimens B, Boer J, Suchiman E. A common variant of the methylenetetrahydrofolate reductase gene (1q36) is associated with an increased risk of cancer. *Cancer Res*. 2003; 63: 1249-53.
16. Wilson A, Platt R, Wu Q. A common variant in methionine synthase reductase combined with low cobalamin (vitamin B12) increases risk for spina bifida. *Mol Genet Metab*. 1999; 67:317-23.
17. Sharp L, Little J. Polymorphisms in genes involved in folate metabolism and colorectal neoplasia: A huge review. *Am J Epidemiol*. 2004; 159: 423- 43.
18. Robien K, Ulrich C. 5, 10-Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and leukemia risk: A huge review. *Am J Epidemiol*. 2003; 157: 571-82.
19. Shen H, Xu Y, Zheng Y. Polymorphisms of 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase and risk of gastric cancer in a Chinese population: A case-control study. *Int J Cancer*. 2001; 95:332-6.
20. Song C, Xing D, Tan W. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms increase risk of esophageal squamous cell carcinoma in a Chinese population. *Cancer Res*. 2001; 61: 3272-5.
21. Miao X, Xing D, Tan W. Susceptibility to gastric cardia adenocarcinoma and genetic polymorphisms in methylenetetrahydrofolate reductase in an at-risk Chinese population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002; 11: 1454-8.
22. Gershonia-Baruch R, Dagan E, Israeli D. Association of the C677T polymorphism in the MTHFR gene with breast and/or ovarian cancer risk in Jewish women. *Eur J Cancer*. 2000; 36: 2313-6.
23. López-Cortés A, Jaramillo-Koupermann G, Muñoz M. Genetic polymorphisms in MTHFR (C677t, A1298C), MTR (A2756G) and MTRR (A66G) genes associated with pathological characteristics of prostate cancer in the Ecuadorian population. *Am J Med Sci*. 2012. (In Press).
24. Macis D, Maisonneuve P, Johansson H, Bonanni B, Botteri E, Iodice S, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and breast cancer risk: a nested-case-control study and a pooled meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2007 Dec;106(2):263-71.
25. Campbell I, Baxter S, Eccles D, Choong D. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism and susceptibility to breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2002; 4(6): R14.
26. Deligezer U, Akisik E, Dalay N. Homozygosity at the C677T of the MTHFR gene is associated with increased breast cancer risk in the Turkish population. *In Vivo*. 2005; 19(5): 889-893.

27. Ergul E, Sazci A, Utkan Z, Canturk N. Polymorphisms in the MTHFR gene are associated with breast cancer. *Tumour Biol.* 2003; 24(6): 286-290.
28. Chen J, Gammon M, Chan W, Palomeque C, Wetmur J, Kabat G. One-carbon metabolism, MTHFR polymorphisms, and risk of breast cancer. *Cancer Res.* 2005; 65(4): 1606-1614.
29. Chou Y, Wu M, Yu J, Lee M, Yang T, Shih H, et al. Genetic polymorphisms of the methylenetetrahydrofolate reductase gene, plasma folate levels, and breast cancer susceptibility: a case-control study in Taiwan. *Carcinogenesis.* 2006; 27(11): 2295-2300.
30. Justenhoven C, Hamann U, Pierl C, Rabstein S, Pesch B, Harth V, et al. One-carbon metabolism and breast cancer risk: no association of MTHFR, MTR and TYMS polymorphisms in the GENICA study from Germany. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005; 14(12):3015-3018.
31. Kalemi T, Lambropoulos A, Gueorguiev M, Chrisafi S, Papazisis K, Kotsis A. The association of p53 mutations and p53 codon 72, Her 2 codon 655 and MTHFR C677T polymorphisms with breast cancer in Northern Greece. *Cancer Lett.* 2005; 222(1): 57-65.
32. Le Marchand L, Haiman C, Wilkens L, Kolonel L, Henderson B. MTHFR polymorphisms, diet, HRT, and breast cancer risk: the multiethnic cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004; 13(12): 2071-2077.
33. Lee S, Kang D, Nishio H, Lee M, Kim D, Han W, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, diet, and breast cancer in Korean women. *Exp Mol Med.* 2004; 36(2): 116-121.
34. Lin W, Chou Y, Wu M, Huang H, Jeng Y, Wu C. The MTHFR C677T polymorphism, estrogen exposure and breast cancer risk: a nested case-control study in Taiwan. *Anticancer Res.* 2004; 24(6): 3863-3868.
35. De Re V, Cannizzaro R, Canzonieri V. MTHFR polymorphisms in gastric cancer and in first-degree relatives of patients with gastric cancer. *Tumour Biol.* 2010; 31: 23-32.

Del Editor

INVITACIÓN A MANUSCRITOS

La revista "ONCOLOGÍA" está dirigida a médicos afines al manejo de pacientes oncológicos. Se invita a los médicos a enviar artículos originales e inéditos que presenten conocimiento nuevo y relevante en el área de la Oncología. El editor estará gustoso de conversar con autores potenciales sobre tópicos o artículos a ser enviados para su publicación. Los manuscritos se aceptan en español (con abstracto en inglés) o en inglés. Las instrucciones para el autor aparecen en los números de junio y diciembre de cada año o pueden ser solicitadas por escrito al editor.

Dirección para información, suscripción, órdenes y cambios de domicilio:
 Revista Oncología SOLCA, Av. Pedro J. Menéndez Gilbert (Junto a la ciudadela Atarazana)
 Telfs.: (593-4) 2288-088 ext (218) - Fax: (593-4) 2294697 - Apt. Postal 5255 ó 3623 - Guayaquil - Ecuador

Para recibir artículos por correo electrónico (Internet / e-mail):
 revista@solca.med.ec / revistaoncologia@gmail.com / Website: www.solca.med.ec



**Sociedad de Lucha
Contra el Cáncer del Ecuador**

Visite nuestro portal

www.solca.med.ec

**Todo lo relacionado con el
Instituto Oncológico Nacional.**

VALIDEZ DE LA UROTOMOGRFIA COMPUTARIZADA EN EL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE VEJIGA.

VALIDITY OF THE COMPUTED UROTOMOGRAPHY IN THE DIAGNOSIS OF BLADDER CANCER.

Dra. Liz Karen Rodríguez Luján^(a), Dr. Santos Castañeda Carranza^(b), Dr. Edgar Yan – Quiroz^(c)

^(a)Médico Cirujano. Ex interna de Medicina del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins

^(b)Médico Asistente de Urología del Hospital Víctor Echeagaray de Trujillo. Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego de Trujillo

^(c)Médico Residente de Cirugía Oncológica del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Luis Pinillos Ganoza" IREN Norte de Trujillo. Perú.

RESUMEN

Introducción.- El cáncer de vejiga es la neoplasia maligna más frecuente del aparato urinario. La urotomografía se yergue como una herramienta diagnóstica adicional de importancia. Implica el uso de tomografía multicorte con finos cortes de imagen, administración de un medio de contraste por vía intravenosa e imágenes en la fase excretora. El objetivo del presente trabajo fue determinar la validez de la urotomografía computarizada en el diagnóstico de cáncer de vejiga.

Material y Métodos.- El presente estudio de pruebas diagnósticas, evaluó un total de 178 pacientes con sospecha de cáncer de vejiga a quienes se les realizó urotomografía computada atendidos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, ESSALUD, durante enero a diciembre del 2011. Se empleó la prueba de Chi cuadrado o test exacto de Fisher, con un nivel de significancia del 95%.

Resultados.- El número de casos con cáncer confirmado por biopsia fue de 106 (59.6%). Al evaluar el total de pacientes, se encontró que la sensibilidad y especificidad fue de 76% (I.C.

ABSTRACT

Introduction.- Bladder cancer is the most common malignancy in the urinary tract. The Uro computerized tomography has an important role as a diagnostic tool. It involves the use of multislice CT imaging thin sections, administration of an intravenous contrast medium and excretory phase images. The aim of this study was to determine the validity of Uro-CT scan in the diagnosis of bladder cancer.

Material and Methods.- This evaluation of diagnostics tests, determined a total of 178 patients with suspected bladder cancer who underwent Uro-CT scan, treated at Edgardo Rebagliati Martins National Hospital, ESSALUD, during January to December 2011. Chi square test or Fisher exact test were used, with a significance level of 95%.

Results.- The number of cases with biopsy-proven cancer was 106 (59.6%). When assessing all patients, it was found that the sensitivity and specificity was 76% (95% CI: 68 - 84%) and 90% (95% CI: 83 - 97%) respectively. The positive and

CORRESPONDENCIA:

Edgar Yan Quiroz M.C.

Teléfono: 05144618744 - Dirección: Av. Argentina 210 Urb. El Recreo Trujillo – Perú.

E-mail: edgar_yan_quiroz@hotmail.com

Fecha de recepción: 15 de octubre 2012 - Fecha de aprobación: 20 de diciembre de 2012



95%: 68% - 84%) y 90% (I.C. 95%: 83% - 97%) respectivamente. El valor predictivo positivo y negativo fue 92% (I.C. 95%: 86% - 98%) y 72% (I.C. 95%: 63% - 81%) respectivamente. El cociente de probabilidad positivo y negativo encontrado fue 7.86 (I.C. 95%: 3.86 - 16.05) y 0.26 (I.C. 95%: 0.18 - 0.37) respectivamente. Se encontró diferencias estadísticamente significativa en ambos grupos ($p = 0.0001$).

Conclusiones.- La urotomografía es válida en el diagnóstico de cáncer de vejiga por presentar una alta especificidad y alto valor predictivo positivo.

Palabras clave.- Validez. Urotomografía. Cáncer de vejiga.

negative predictive value was 92% (95% CI: 86 - 98%) and 72% (95% CI: 63 - 81%) respectively. The ratio of positive and negative likelihood found was 7.86 (95% CI: 3.86 - 16.05) and 0.26 (95% CI 0.18 to 0.37) respectively. Statistically significant differences in both groups ($p = 0.0001$) were found.

Conclusions.- The Uro-CT scan is valid in the diagnosis of bladder cancer and has a high specificity and a high positive predictive value.

Keywords.- Validity, Uro-CT scan, bladder cancer.

INTRODUCCIÓN

La cistoscopia es el gold estándar para la detección de cáncer de vejiga, pero es invasiva ya que emplea instrumentos flexibles o rígidos¹. Cuando un tumor de vejiga se visualiza en los estudios de imágenes como la ecografía, la tomografía computarizada multidetector, o la resonancia magnética; la cistoscopia de diagnóstico puede ser omitida debido a que el paciente será sometido a una resección transuretral para el diagnóstico histológico¹⁻³.

La Urotomografía Computarizada o Urografía por Tomografía Computarizada, (Uro-TC o CTU), es una disciplina relativamente nueva. El Grupo de Trabajo CTU de la Sociedad Europea de Radiología Urogenital propone definir CTU como un examen de diagnóstico de imagen optimizado para los riñones, uréteres y la vejiga. El examen implica el uso de TC multicorte con finos cortes de imagen, administración de un medio de contraste por vía intravenosa e imágenes en la fase excretora^{4,5}.

La CTU, se ha convertido en una herramienta integral para la detección de anomalías del tracto urinario superior en pacientes con hematuria y en aquellos con tumores maligno de urotelio. Ofrece la oportunidad de visualizar directamente las paredes de las vías urinarias y las masas extrínsecas, los cuales pueden ser vistos sólo de manera indirecta con la urografía intravenosa⁶⁻⁸.

En los últimos años la CTU ha alcanzado un notable desarrollo, y actualmente es posible detectar lesiones uroteliales de pequeño tamaño, así como

realizar reconstrucciones tridimensionales del tracto urinario. El objetivo del presente trabajo fue determinar la validez de la CTU en el diagnóstico de cáncer de vejiga.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional, retrospectivo, analítico, de pruebas diagnósticas que evaluó una serie consecutiva de 188 pacientes con sospecha de cáncer de vejiga, de los cuales se descartaron 10 por no cumplir con los criterios de selección, quedando finalmente una población de 178 pacientes atendidos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, en el año 2011.

• Criterios de inclusión

- Pacientes que ingresaron al servicio de Emergencia con sospecha clínica de tumoración maligna de vejiga (hematuria, sintomatología irritativa urinaria, masa abdominal o pélvica)⁹, o hematuria de etiología a determinar o con referencia clínica con los diagnósticos mencionados en el año 2011.
- Pacientes hospitalizados en los servicios de Urología o Medicina Interna con diagnóstico de cáncer de vejiga durante el año 2011 en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins.
- Pacientes a quienes se les realizó CTU y con toma de biopsia por cistoscopia como método de ayuda diagnóstica consignada en la historia clínica.

- Pacientes con resultado anatomopatológico de la biopsia tomada.
- Pacientes de ambos sexos mayores de 40 años.

• Criterios de exclusión

- Pacientes cuyas historias clínicas no consignan datos suficientes para ser estudiadas según los objetivos de esta investigación.
- Pacientes cuya CTU esté pendiente de informe radiológico, o el resultado sea no concluyente.
- Pacientes con antecedentes de neoplasia de tracto urinario no vesical.
- Pacientes sometidos a cistectomía.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se utilizó la fórmula:

$$n = \frac{(Z_{\alpha})^2 \times p \times q}{(d)^2}$$

$Z_{\alpha} = 1.96$, valor de la distribución Z para un error $\alpha=0.05$

$p = 0.93$ sensibilidad de la prueba de 93%¹⁰

$q = 1 - p$ (en este caso $1 - 0.93 = 0.07$)

$d = 0.04$ error de tolerancia

Con estos datos se determinó una muestra mínima necesaria de 156 historias clínicas que se usaron para el estudio.

Métodos de Selección: Muestro no probabilístico, de casos consecutivos.

DEFINICIONES OPERACIONALES

• CTU

Estudio por TC del tracto urinario antes y después de la administración de contraste yodado intravenoso, incluyendo obligatoriamente una adquisición en fase excretora^{11,12}. En el presente trabajo se consideró positivo al informe de la CTU cuando este revele la presencia de una lesión neoforativa a nivel vesical.

• Cáncer de vejiga

Histológicamente definidos como carcinoma de células transicionales, carcinomas epidermoide y adenocarcinoma¹¹⁻¹⁴. En este reporte se consideró positivo al resultado anatomopatológico de la biopsia tomada por cistoscopia o cualquier otro método cuando éste resulte confirmatorio de cáncer de vejiga.

PROCEDIMIENTOS

Se revisó la base de datos del Servicio de Anatomía-Patología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, buscándose los resultados de biopsias de vejiga urinaria, realizadas por cistoscopia u otro método diagnóstico, estudiadas en el año 2011. Los datos recolectados se trasladaron a la ficha clínica de recolección de datos previamente confeccionada, con lo que se construyó una base de datos.

RECOLECCIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS

Los datos numéricos fueron expresados en medidas de promedios \pm desviación estándar. Los datos de las variables cualitativas fueron expresados en proporciones y porcentajes. Para determinar si la variable dependiente e independiente se asocian, se empleó la prueba no paramétrica para variables cualitativas utilizando la prueba Chi cuadrado o test exacto de Fisher, con un nivel de significancia del 95%, $p < 0.05$.

Para determinar la significancia clínica de la CTU en el diagnóstico de cáncer de vejiga se construyó una tabla de doble entrada de donde se obtuvo los datos para calcular la sensibilidad, especificidad, Valor Predictivo Positivo (VPP), Valor Predictivo Negativo (VPN). Para tal fin, se empleó el resultado anatomopatológico de la biopsia obtenida como la "prueba de oro" en el diagnóstico de esta patología. El resultado de esta última prueba fue considerado como positivo o negativo.

Cociente de probabilidad (CP) (Likelihood ratio).-

Este método estadístico permitió indicar hasta qué punto el resultado determinado de la CTU, aumentó o disminuyó la probabilidad de presentar un trastorno (cáncer de vejiga), ya que reflejó cuánto más probable es que la prueba sea positiva (CPP) o negativa (CPN) en un paciente que tenga la enfermedad o que no la tenga. El CP permitió calcular la probabilidad posprueba ante cualquier resultado (positivo, negativo o incluso dudoso) en cualquier escenario clínico, en el que la probabilidad a priori o prevalencia esperada puede ser distinta de la del estudio en el que se evalúa¹⁵.

Urotomografía Computarizada	Cáncer		Total
	Presente	Ausente	
Positivo	A	b	a + b
Negativo	C	d	c + d
Total	a + c	b + d	a+b+c+d

$$CP(+) = \frac{a / a + c}{b / b + d}$$

$$CP(-) = \frac{c / a + c}{d / b + d}$$

Los valores de decisión se determinan de la siguiente manera para los cocientes de probabilidad positivo:

CP (+)	Diagnóstico
CP = 1	Indeterminado
CP > 10	Confirma el diagnóstico de manera amplia y concluyente
CP 5 - 10	Confirma el diagnóstico de manera moderada
CP 2 - 5	Confirma ligeramente el diagnóstico, pudiéndose ser en algunas ocasiones significativo
CP 1 - 2	La confirmación del diagnóstico se hace en forma insignificante o simplemente es mala.

Los valores de decisión se determinan de la siguiente manera para los cocientes de probabilidad negativo:

CP (-)	Diagnóstico
CP = 1	Indeterminado
CP < 0.1	Confirma el diagnóstico de manera amplia y concluyente
CP 0.1 - 0.2	Confirma el diagnóstico de manera moderada
CP 0.2 - 0.5	Confirma ligeramente el diagnóstico, pudiéndose ser en algunas ocasiones significativo
CP 0.5 - 1	La confirmación del diagnóstico se hace en forma insignificante o simplemente es mala.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Los datos extraídos de las historias clínicas fueron únicamente manejados por los investigadores, respetando la confidencialidad de los mismos.

RESULTADOS

Durante el año 2011 se encontraron un total de 178 pacientes con sospecha de cáncer de vejiga a quienes se les realizó CTU. El número de casos con cáncer confirmado por biopsia fue de 106 lo que equivale al 59.6% (prevalencia) (Figura 1).

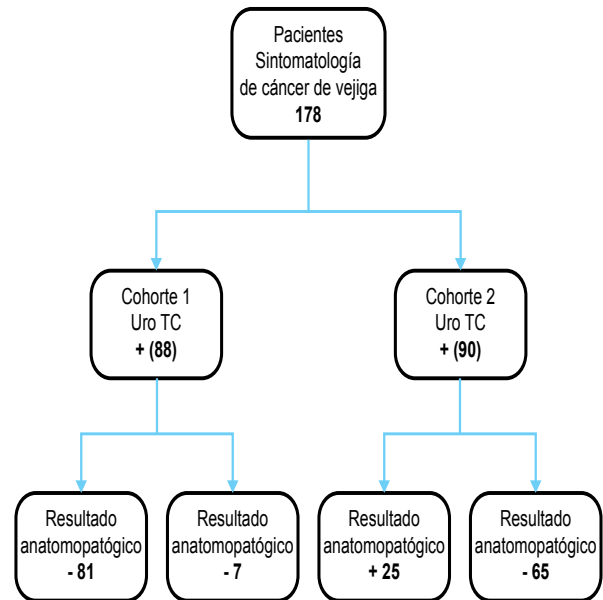


Figura 1.- Prevalencia de cáncer de vejiga.

Los pacientes con sexo masculino presentaron una mayor frecuencia de cáncer de vejiga en comparación con las mujeres (64.7% vs. 44.4%) siendo esta diferencia estadísticamente significativa. El riesgo relativo encontrado fue de 1.4 (I.C. 95%: 1.025 - 2.065)

La edad promedio de los 106 pacientes con cáncer de vejiga fue de 73.42 ± 11.748 años (rango: 40 - 96 años). El grupo etario que predominó fue aquel comprendido entre los 71 - 80 años de edad (30.2%), seguido del rango 61 - 70 años (27.4%) y 81 - 90 años (25.5%) principalmente. Solo se observaron 3 pacientes cuyos rangos de edades estuvieron comprendidos entre 40 - 50 años (Tabla 1).

Tabla 1: Prevalencia de cáncer de vejiga según edad.

Rango, años	N° Casos	Porcentaje
40-50	3	2.8
51-60	10	9.4
61-70	29	27.4
71-80	32	30.2
81-90	27	25.5
>90	5	4.7
Total	106	100%

Al evaluar el total de pacientes, se encontró que la sensibilidad y especificidad fue de 76% (I.C. 95%: 68% - 84%) y 90% (I.C. 95%: 83% - 97%) respectivamente.

El VPP y VPN fue 92% (I.C. 95%: 86% - 98%) y 72% (I.C. 95%: 63% - 81%) respectivamente. El CPP y CPN encontrado fue 7.86 (I.C. 95: 3.86 - 16.05) y 0.26 (I.C. 95%: 0.18 - 0.37) respectivamente. Se encontró diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos ($p = 0.0001$) (Tabla 2).

Tabla 2: Validez de la Urotomografía Computarizada en el diagnóstico de cáncer de vejiga. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. 2011

Urotomografía Computarizada	Cáncer		Total* n (%)
	Positivo n (%)	Negativo n (%)	
Positivo	81 (92.0)	7 (8.0)	88 (100.0)
Negativo	25 (27.8)	65 (72.2)	90 (100.0)
Total	106 (59.6)	72 (40.4)	178 (100.0)

Sensibilidad: 76% (I.C. 95%: 68% - 84%)

Especificidad: 90% (I.C. 95%: 83% - 97%)

Valor predictivo positivo: 92% (I.C. 95%: 86% - 98%)

Valor predictivo negativo: 72% (I.C. 95%: 63% - 81%)

Cociente de probabilidad positivo: 7.86 (I.C. 95%: 3.86 - 16.05)

Cociente de probabilidad negativo: 0.26 (I.C. 95%: 0.18 - 0.37)

(*) *Chi cuadrado, valor $p = 0.0001$*

DISCUSIÓN

Actualmente, los tomógrafos computarizados multicortes permiten obtener imágenes de alta resolución espacial y temporal, lo que hecho que la CTU se convierta en el estudio de imagen de elección para la evaluación integral de las vías urinarias, reemplazando prácticamente a la urografía tradicional. En la CTU, el carcinoma de urotelio a nivel vesical aparece como una masa intraluminal, papilar o nodular o engrosamiento de la pared principal. Con la progresión de la enfermedad, el engrosamiento de la pared vesical puede ser difuso.

El papel de la CTU para la evaluación de la vejiga es aún problemático. Aunque algunos estudios^{4,7,13,16-20} han demostrado que la CTU puede detectar tumores

de vejiga con una alta sensibilidad, 89-97%, muchos tumores de vejigas no pueden ser detectados. Estas últimas tienden a ser pequeñas (generalmente ≤ 5 mm de diámetro) o situadas en la base de la vejiga. Las lesiones pueden pasar desapercibidas, sin una adecuada distensión de la vejiga, especialmente los tumores planos.

En la presente investigación, la sensibilidad y especificidad de la prueba fue de 76% (I.C. 95%: 68 - 84%) y 90% (I.C. 95%: 83 - 97%) respectivamente. Estos valores son similares a los referidos por Sadow et al¹¹ y Hwang et al¹²: 79%, 94% y 74,5%, 92.5% respectivamente. La CTU también puede ser de gran alcance en el diagnóstico de los tumores de vejiga, pero los resultados difieren en función de la población específica de estudio.

En una población de pacientes con hematuria microscópica, la sensibilidad de la CTU, en comparación con la cistoscopia fue sólo del 40%, mientras que en un grupo de alto riesgo con hematuria macroscópica, la CTU alcanzó una sensibilidad de 93% y especificidad de 99% para la detección del cáncer de vejiga⁴.

El uso de esta prueba en este grupo de pacientes puede obviar la necesidad de muchas cistoscopias flexibles de diagnóstico^{3,7,10}. En la población estudiada del presente reporte no se discriminó entre paciente con hematuria macroscópica o microscópica, en comparación con Turney et al¹⁸, cuyo estudio sólo incluyó a pacientes con hematuria macroscópica, obteniendo valores de sensibilidad y especificidad más altos. Jinzaki et al²¹ determinaron la sensibilidad de la prueba de acuerdo el tamaño de la lesión, encontrando que cuando la lesión fue entre 0,5 - 1 cm la sensibilidad fue de 94 % y cuando fue mayor de 1 cm fue 100%.

En el presente trabajo, no se consideró el tamaño de la lesión determinado por urotomografía, ya que al ser un estudio retrospectivo no todos los informes contaron con este dato que pudo haber ayudado a determinar una mayor sensibilidad.

El VPP y VPN del presente estudio fue 92% (I.C. 95%: 86 - 98%) y 72% (I.C. 95%: 63 - 81%) respectivamente. Los VP de una enfermedad son variables dependiendo de la prevalencia de la enfermedad en la población. Si la prevalencia de la enfermedad aumenta, aumentará también el VPP y disminuirá el VPN²².

En el estudio de Turney et al¹⁰ presentaron una cohorte consecutiva de 200 pacientes. La prevalencia fue de 24%, VPP 98% y VPPN 97%. Por su parte Blick et al²³ presentan una cohorte constituida de 778 pacientes donde la prevalencia fue de 20% (156/778), VPP de 80% y VPPN 100%.

En estos dos estudios de cohortes así como en los antecedentes previos de este trabajo, el número de casos confirmados de cáncer de vejiga por anatomopatología fue menor al número de casos libres de enfermedad.

A diferencia del presente trabajo, la prevalencia de casos de cáncer fue el 59% del total 178 casos consecutivos estudiados lo que podría justificar el resultado de 72% del VPN.

La prevalencia es un factor determinante que influye en los VP de un test. Por lo tanto, los VP, no pueden ser utilizados como índices a la hora de extrapolar los resultados de otros estudios a datos propios. Por ello, resulta necesario determinar otros índices de valoración que sean a la vez clínicamente útiles y no dependan de la prevalencia de la enfermedad en la población a estudiar.

Esos índices son los CP, que no dependen de la proporción de enfermos en la muestra sino de la sensibilidad y especificidad de la prueba.

Estos miden cuánto más probable es un resultado concreto (positivo o negativo) según la presencia o ausencia de enfermedad, en cualquier escenario clínico, en el que la prevalencia o probabilidad a priori esperada puede ser distinta de la del estudio en el que se evaluó¹⁵. En el presente estudio, se encontró que el CPP fue de 7.86 (I.C. 95%: 3.86 – 16.05).

Ello viene a indicarnos que es casi 8 veces más probable que un paciente con cáncer de vejiga presente un resultado de CTU positiva, en comparación con un paciente que no tenga la enfermedad.

Si los valores del CPP obtenidos se acercan al número 10 o superan dicho valor, el diagnóstico realmente se confirma a pesar de que los otros criterios diagnósticos como clínica y/o laboratorio no sean del todo convincentes, lo que permite concluir, para el presente estudio, que el diagnóstico

tomográfico de certeza de cáncer de vejiga es moderadamente positivo.

Por el contrario, el CPN descarta la enfermedad cuando sus valores se alejan del número 10 y se aproximen más al cero. En el presente trabajo, el CPN fue de 0.23 (I.C. 95%: 0.18 – 0.37), por lo tanto, la probabilidad de que un paciente que no presente cáncer de vejiga y tenga un resultado de CTU igualmente negativo es también moderada. En los antecedentes revisados no se encontró ningún trabajo de investigación que calculara los valores de estos cocientes^{22,23}.

En relación a toda la bibliografía revisada y en contraste con los resultados de esta investigación, su significancia estadística, sugiere el uso de la CTU como una herramienta de ayuda diagnóstica no invasiva, en pacientes de alto riesgo. La especificidad de esta prueba permite un diagnóstico precoz y en el seguimiento de los mismos.

Aunque la probabilidad de que un paciente de bajo riesgo con hematuria y hallazgos normales en la CTU tendrá un cáncer de vejiga es muy baja, ésta no debe descartarse en el 100%^{3,4,7,11,12,18}.

Esto además se aúna al hecho de que la CTU no puede sustituir aún a la cistoscopia, que hasta ahora sigue siendo la prueba de gold estándar para cáncer de vejiga incluso en pacientes de bajo riesgo, ya que la sensibilidad en el presente estudio de 76% no fue lo suficientemente alta para reemplazar a la cistoscopia aunque su especificidad fue de 93%, datos similares a los referenciados por Hwang et al¹².

CONCLUSIONES

La precisión de urografía por TC para el diagnóstico de tumores de vejiga depende de la distensión vesical, localización del tumor y el tamaño del mismo, estas variables hacen que el presente estudio no esté exento de limitaciones, incluyendo su naturaleza retrospectiva. Se recomienda realizar estudios prospectivos que aumenten el rigor estadístico de esta prueba diagnóstica.

Bibliografía

1. Steiner H, Bergmeister M, Verdorfer I, Granig T, Mikuz G, Bartsch G, et al. Early results of bladder-cancer screening in a high-risk population of heavy smokers. *BJU Int.* 2008 Aug; 102(3):291–296.
2. Zhang J, Gerst S, Lefkowitz A, Bach A. Estudio por imagen del cáncer de vejiga. *Radiol Clin North Am.* 2007; 45(1): 183-205.
3. Arnulf S, Cowan N, De Santis M, Jakse G, Kuczyk M, Merseburger A, et al. The Updated EAU Guidelines on Muscle-Invasive and Metastatic Bladder Cancer. *European Association of Urology. Eur Urol.* 2009; 55: 815-825.
4. Van Der Molen A, Cowan N, Mueller-Lisse U, Nolte-Ernsting C, Takahashi S, Cohan R. CT Urography Working Group of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR). CT urography: Definition, indications and techniques. A guideline for clinical practice. *Eur Radiol.* 2008; 18(1): 4–17.
5. Nolte-Ernsting C, Cowan N. Understanding multislice CT urography techniques: many roads lead to Rome. *Eur Radiol.* 2006; 16(12):2670–2686.
6. Sadow C, Wheeler S, Kim J, Ohno-Machado L, Silverman S. Positive Predictive Value of CT Urography in the Evaluation of Upper Tract Urothelial Cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2010; 195(5):W337–W343.
7. Cohan R, Caoili E, Cowan N, Weizer A, Ellis J. MDCT Urography: Exploring a New Paradigm for Imaging of Bladder Cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2009 Jun; 192(6): 1501–1508.
8. Alderson S, Hilton S, Papanicolaou N. CT Urography: Review of Technique and Spectrum of Diseases. *Appl Radiol.* 2011;40(7):6-13.
9. Franco A, Tomas M, Alonso-Burgos A. La urografía intravenosa ha muerto, ¡viva la tomografía computarizada! *Actas Urol Esp.* 2010; 34 (9):764–774.
10. Turney B, Willatt J, Nixon D, Crew J, Cowan N. Computed tomography urography for diagnosing bladder cancer. *BJU Int.* 2006; 98(2): 345–348.
11. Sadow C, Silverman S, O’Leary M, Signorovitch J. Bladder cancer detection with CT urography in an Academic Medical Center. *Radiology.* 2008; 249(1): 195–202.
12. Hwang E, Kim J, Kim S, Jung S, Kang T, Kwon D, et al. Accuracy and Factors Affecting the Outcome of Multi-Detector Computerized Tomography Urography for Bladder Tumors in the Clinical Setting. *Korean J Urol.* 2011; 52(1):13-18.
13. Prokop M, Galanski M, Van Der Molen J. *Spiral and Multislice Computed Tomography of the Body.* Stuttgart: Thieme Medical Publishers; 2003; p. 683-698.
14. Greene F, Page D, Fleming I. Urinary bladder. In: Greene F, Page D, editores. *AJCC Cancer Staging Manual.* 6th ed. New York: Springer-Verlag; 2002; p. 335-337.
15. Fernández S, Pértegas S. Pruebas diagnósticas: Sensibilidad y especificidad. *Fisterra. Cad Aten Primaria.* 2003; 10: 120-124.
16. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Palou-Redorta J, et al. EAU Guidelines on Non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update. *Eur Urol.* 2011; 59(6): 997-1008.
17. Wong-You-Cheong J, Woodward P, Manning M, Sesterhenn I. Neoplasms of the Urinary Bladder: Radiologic-Pathologic Correlation. *Radio Graphics.* 2006; 26(2): 553–580.
18. Hermosilla K, Cabrera R, Horwitz B, Raurich R, Barbieri M, Gac S, et al. Urografía por Tomografía Computada Multicorte (Urotac): Estudio descriptivo utilizando la técnica de “Split Bolus”. *Rev Chil Radiol.* 2009; 15(2): 65-69.

19. Kim J, Park S, Ahn H, Kim C, Cho S. Bladder cancer: analysis of multi-detector row helical CT enhancement pattern and accuracy in tumor detection and perivesical staging. *Radiology*. 2004; 231(3):725–731
20. Park S, Kim J, Lee H, Choi H, Cho K. Hematuria: portal venous phase multi-detector row CT of the bladder - a prospective study. *Radiology* 2007; 245: 798–805.
21. Jinzaki M, Tanimoto A, Shinmoto H, Yutaka H, Sato K, Kuribayashi S, et al. Detection of bladder tumors with dynamic contrast-enhanced MDCT. *AJR Am J Roentgenol*. 2007; 188:913–918.
22. Ruiz de Adana R. Pruebas diagnósticas: Eficacia de una prueba diagnóstica: parámetros utilizados en el estudio de un test. España. *JANO* 2009; 1736: 30 – 32.
23. Blick, C, Nazir S, Mallett S, Turney B, Onwu N, Roberts S, et al. Evaluation of diagnostic strategies for bladder cancer using computed tomography (CT) urography, flexible cystoscopy and voided urine cytology: results for 778 patients from a hospital haematuria clinic. *BJU Int*. 2012; 110(1): 84-94.

EXENCIÓN DE RESPONSABILIDAD

La información contenida en los artículos de la revista “ONCOLOGÍA” es responsabilidad única de los autores y sus colaboradores y no de la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer. “ONCOLOGÍA” no garantiza la calidad o seguridad de los objetos y/o de los servicios anunciados. La Sociedad de Lucha Contra el Cáncer y el Editor desligan responsabilidad del daño causado a personas o propiedades por ideas u objetos mencionados en dichos artículos.



GUAYAQUIL - QUITO - CUENCA - PORTOVIEJO
MACHALA - LOJA - RIOBAMBA - AMBATO

TENDENCIA DEL CÁNCER DE CÉRVIX EN POBLACIONES AMAZÓNICAS DEL ECUADOR.

TREND OF CERVICAL CANCER IN ECUADORIAN AMAZON POPULATION.

Dr. Wilmer Tarupi Montenegro^(a), Dr. Daniel Simancas Racines^(b)

^(a)Médico Cirujano. Magister en Ciencias (Epidemiología).

^(b)Médico Cirujano. Magister en Salud Pública.

Facultad de Ciencias de la Salud Eugenio Espejo. Universidad Tecnológica Equinoccial. Quito - Ecuador.

RESUMEN

Introducción.- La Organización Mundial de la Salud proyecta un incremento superior a los 11 millones de muertes por cáncer para el 2030. La incidencia del cáncer en el Ecuador, basada en la población de Quito, indica un ligero pero sostenido incremento de esta patología durante las últimas tres décadas. En el año 2010, el cáncer representó la cuarta y quinta causa de muerte en hombres y mujeres ecuatorianos respectivamente. Es por eso que se propone establecer, a partir de registros nacionales, la información descriptiva básica sobre el cáncer de cérvix en una de las regiones con mayor inequidad del Ecuador.

Material y Métodos.- Estudio observacional, descriptivo, longitudinal desde enero de 1985 a diciembre de 2003. Se tomó para este estudio cuatro provincias del nororiente del país, que en conjunto, han sido denominadas Cuenca Amazónica Ecuatoriana. Se calcularon tasas de incidencia cruda y estandarizada por edad y por año.

Resultados.- Los hallazgos de este estudio muestran una tasa de incidencia estandarizada de

ABSTRACT

Introduction.- The World Health Organization expects an increase to more than 11 million cancer deaths by 2030. The incidence of cancer in Ecuador, based on the population of Quito, indicates a slight but steady increase of this disease during the last three decades. In 2010, cancer accounted for the fourth and fifth leading cause of death in Ecuadorian men and women respectively. That is why it is proposed to establish, from national registries, basic descriptive information about cervical cancer in one of the most unequal regions of Ecuador.

Material and Methods.- Descriptive, longitudinal, observational study from January 1985 to December 2003. For this study four provinces from the northeastern region of the country were considered, which together have been called "Cuenca Amazónica Ecuatoriana". Crude incidence and standardized by age and year rates were calculated.

Results.- Findings from this study showed a standardized incidence rate of 20 cases per 100,000 inhabitants. About 50% of cancer cases occur in patients with primary education level and about 25%

CORRESPONDENCIA:

Dr. Wilmer Tarupi Montenegro

Teléfono: 2990800 (ext. 2211) - Dirección: Av. Occidental y Mariana de Jesús s/n. Facultad de Ciencias de la Salud Eugenio Espejo. Universidad Tecnológica Equinoccial. Quito - Ecuador - E-mail: wtarupi@ute.edu.ec

Fecha de recepción: 9 abril 2012 - Fecha de aprobación: 8 de junio 2012

20 casos por 100.000 habitantes. Alrededor del 50% de los casos de cáncer corresponden a pacientes con educación primaria y cerca del 25% de los casos a pacientes con ningún nivel de educación.

Conclusiones.- El estimado de incidencia de cáncer de cervix en la Cuenca Amazónica Ecuatoriana es similar al reportado en Quito a pesar de un evidente subregistro de los casos que provoca una subestimación del parámetro poblacional.

Palabras clave.- Incidencia, Epidemiología, Cáncer de Cuello Uterino, Ecuador.

of cases in patients with any level of education.

Conclusions.- The estimated incidence of cervical cancer in the group "Cuenca Amazónica Ecuatoriana" is similar to that reported in Quito despite an apparent underreporting of cases that causes an underestimation of the population parameter.

Keywords.- Incidence, Epidemiology, Cervix cancer, Ecuador.

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) proyecta un incremento superior a los 11 millones de muertes por cáncer para el 2030, afortunadamente, se estima que el 40% de todos éstos puede ser prevenido¹. Durante las últimas tres décadas, la incidencia del cáncer en Ecuador, basada en la población de Quito, ha presentado un ligero pero sostenido incremento². Así, para el año 2010, éste alcanza la cuarta y quinta causa de muerte en hombres y mujeres ecuatorianos respectivamente³.

El Cáncer del Cuello Uterino (CCU) es el segundo cáncer más común entre las mujeres en todo el mundo y el más frecuente en algunos países en desarrollo. La infección persistente del Virus del Papiloma Humano (VPH) ha sido identificada como el factor de riesgo más importante para el CCU en varios estudios epidemiológicos⁴.

La infección se transmite por vía sexual y el riesgo de contagio cada vez más se ha asociado con ciertos patrones de comportamiento sexual (edad temprana en la primera relación sexual, número de parejas sexuales y el comportamiento sexual de la pareja), por lo que la OMS ha recomendado programas de promoción de la salud y prevención como factores cruciales para su mitigación⁵.

La información científica de varios estudios analíticos propició la ejecución de programas de detección para el CCU en todo el mundo. Entre ellos y hasta ahora, la prueba de Papanicolaou se ha establecido como el mejor método de detección

y su eficacia se ha basado indirectamente en la reducción de la incidencia y las tasas de mortalidad⁶. Desde 1949, año en que se inició la introducción de los programas de cribado basados en población en los países desarrollados, varias estrategias para aumentar su eficacia se han implementado. Una de ellas fue la de organizar y centrar el Programa de Cribado (PC) exclusivamente a la población en riesgo. Como resultado se ha podido observar una reducción constante y acentuada en la incidencia y las tasas de mortalidad en estos países en los últimos 50 años^{5,7,8}.

En América Latina la situación es un poco diferente. Los sistemas de salud no han logrado una adecuada cobertura en esta región y, lamentablemente, se han implementado en la mayoría de los países, PC desorganizados y oportunistas. Todo esto enmarcado en un ambiente de inequidad social, que por un lado ha favorecido la desventaja del método y por el otro ha limitado los beneficios de la reducción de la mortalidad y no ha hecho posible la reducción de la incidencia.

Considerando la asociación entre el bajo nivel socioeconómico y el incrementado riesgo de CCU registrado en estudios anteriores⁹, se busca establecer, a partir de registros nacionales, información descriptiva básica sobre el cáncer de cervix en una de las regiones con mayores inequidades y desigualdades en el Ecuador.

Se consideró para este estudio cuatro provincias de la cuenca norte de la región amazónica ecuatoriana que en conjunto, han sido denominadas Cuenca Amazónica Ecuatoriana (CAE).

MATERIAL y MÉTODOS

Estudio observacional, descriptivo, longitudinal desde enero de 1985 a diciembre de 2003. La población en riesgo la constituyen todas las mujeres residentes en Sucumbíos, Napo, Orellana y la provincia de Pastaza (CAE) susceptibles a cáncer de cérvix. Las estimaciones de población son de acuerdo a los censos nacionales de 1990 y 2001^{10,11}. La población fue clasificada en 11 categorías de edad de cinco años cada una.

Los casos de cáncer de cérvix son aquellos diagnosticados en el sistema de salud de Quito y registrados por la Registro Nacional de Tumores (RNT) como pacientes residentes de la CAE. En total, 262 casos de cáncer de cérvix que viven en la CAE fueron registrados.

Para cada caso, el género, la edad al momento del diagnóstico, lugar de nacimiento, nivel de educación y el diagnóstico de acuerdo a la Clasificación Internacional de Enfermedades Oncológicas (CIE-O-3)¹² fue registrado. Con el fin de evitar la inestabilidad de las tasas de incidencia debido al reducido número de casos, se realizó el análisis descriptivo de las cuatro provincias en conjunto.

Se calcularon tasas de incidencia cruda y estandarizada por edad y por año. La tasa cruda se calculó dividiendo el número total de casos de cáncer de cérvix en la CAE en un periodo determinado, entre el número total de persona-años en la población de la CAE en riesgo en el mismo periodo.

La Tasa Específica por Edad (TEE) se calculó dividiendo el número de casos de cáncer en un grupo de edad específico durante un periodo de tiempo determinado, por el número correspondiente de persona-años en la población de riesgo en la misma categoría de edad y en el mismo periodo de tiempo.

La Tasa Estandarizada por Edad (TEEW) se calculó con el fin de comparar los diferentes países y regiones, y para excluir la posibilidad de que la diferencia entre los datos regionales y locales pueda ser causada exclusivamente por las diferentes estructuras de edad de la población.

La TEEW se calculó mediante la ponderación

de la TEE y, posteriormente, sumando todos los estimados por categoría de edad. Es presentada como un número de nuevos casos en una población de 100.000 personas de una estructura de edad definida. Se utilizó la población mundial estandarizada. La letra w se utilizó para distinguirla de la TEE.

La edad promedio al momento del diagnóstico se determinó como una mediana de la edad de diagnóstico de todas las pacientes con cáncer con el fin de evitar la influencia de los valores extremos. Los estimados de incidencia se calcularon en cuatro periodos de cinco años cada uno, excepto el último, que tiene sólo cuatro años (1985 - 1989, 1990 - 1994, 1995 - 1999, 2000 - 2003).

Como población de riesgo para estos periodos, se utilizaron estimaciones de los datos del censo nacional de 1990, en los dos primeros periodos. La estimación de la población de los datos del censo nacional en 2001 fue utilizada para el cuarto periodo.

En el tercer periodo de la población en la estimación del riesgo corresponde a la media aritmética de los dos censos. Se realizó la comparación con las estimaciones de incidencia de Quito reportados por el RNT, desde 1985.

A nivel internacional, la estimación del último periodo (2000 - 2003) se comparó con la estimación reportada por los registros de cáncer de 60 países para el periodo 1998-2002 recogido en el informe de la Asociación Internacional de Investigación en Cáncer⁵.

Este estudio describe información de fuentes secundarias de conocimiento público en donde la confidencialidad de los pacientes es asegurada, por lo que la revisión y aprobación por un comité de ética no fue necesaria.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se registraron 262 casos de CCU. Esto corresponde a 35% de todos los cánceres entre mujeres durante ese periodo. La TEE por edad muestra dos picos separados.

El primero ocurre en los grupos de 45 - 59 años de edad, seguido de otro aumento que comienza

alrededor de los 70 años de edad. Esta curva bimodal se presenta en todos los periodos de estudio, siendo el de 1900 - 1994 el más pronunciado. (Figura 1)

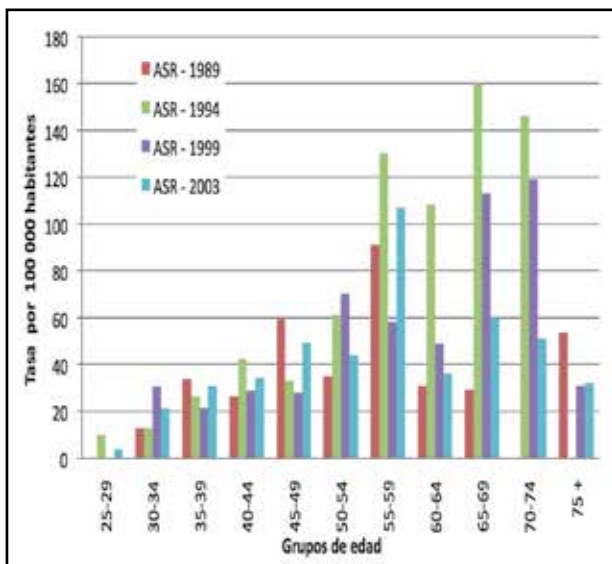


Figura 1.- Tasa de incidencia específica por edad y periodo. CAE (n= 262)
ASR: Age Standardized Rate – TEE: Tasa Específica por Edad

En relación al año, se evidencia una elevación de la incidencia alrededor del periodo de 1990 - 1994 que posteriormente disminuye para situarse en un estimado de aproximadamente 20 casos por 100.000 habitantes, estimado que permanece constante hasta el fin del periodo de estudio. (Figura 2)

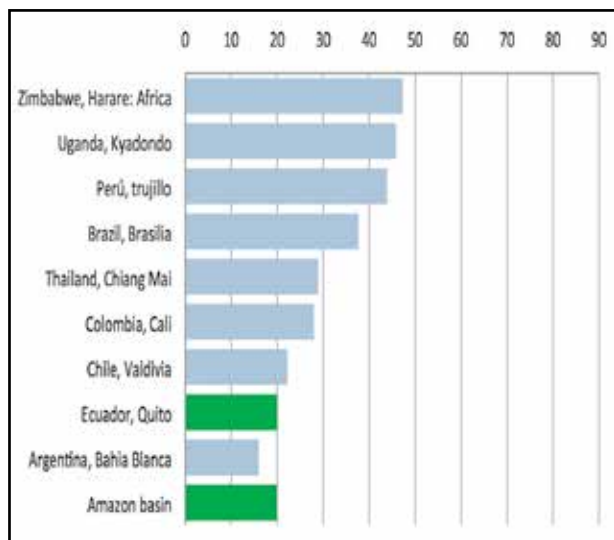


Figura 2.- Tasas de incidencia más altas de cáncer de cuello uterino a nivel mundial.
Fuente: IARC-IARC CI5 Vol IX (2007)

En relación al nivel educativo más alto alcanzado por las pacientes, alrededor del 50% de los casos correspondía a mujeres con educación primaria y cerca del 25% no tienen ningún nivel de educación. (Figura 3)

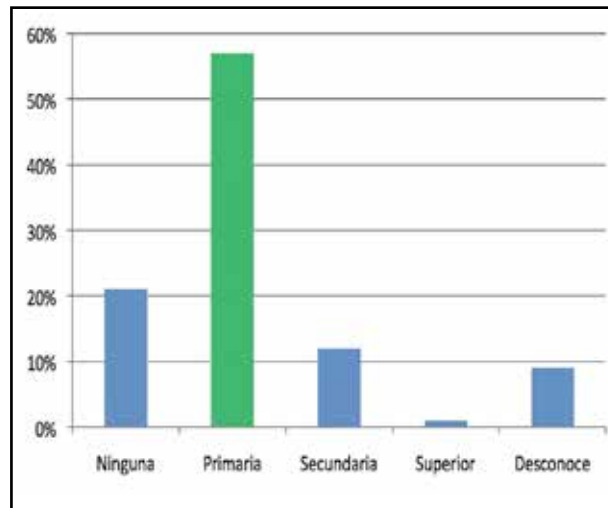


Figura 3.- Casos de cáncer de cervix segun nivel de educación. CAE 1985 – 2003

En el contexto nacional y mundial, la región amazónica alcanza una tasa de incidencia estandarizada por edad similar a los datos reportados por Quito (20 casos por 100.000 habitantes). (Tabla 1).

Tabla 1: Tasa estandarizada por edad (población mundial) por periodo. CAE (n= 262)

Periodo	Casos	Tasa cruda	TEEW	IC 95%
1985 - 1989	43	8,3	16,4	4,7 - 28,2
1990 - 1994	61	11,8	27,2	10,6 - 43,7
1995 - 1999	76	11,2	20,7	9,7 - 31,8
2000 - 2003	82	12,3	19,9	10,9 - 28,9

DISCUSIÓN

El presente estudio ha permitido describir la situación del CCU en la CAE desde 1985 al año 2003. Se utilizó información registrada por el RNT que tiene como variables de calidad a un 88% de verificación histológica de los casos, y a un 7% de registro de casos solo por el certificado de defunción². La ubicación geográfica, el crecimiento demográfico y el acceso a los servicios de salud han sido determinantes importantes en el análisis del CCU en esta región.

De acuerdo a la información reportada por RNT, las estimaciones de incidencia de CCU han venido disminuyendo en Quito desde 1986, por el contrario, en la CAE se muestra un ligero aumento que se pronuncia durante los inicios de la década de los noventa. Este incremento claramente se asocia a una medida de intervención nacional de cribado. La introducción de la prueba de Papanicolau en Ecuador tuvo lugar hace aproximadamente 30 años en algunas entidades privadas.

Para el sector público, la “Ley de Maternidad Gratuita”, que incorpora la detección precoz como un PC oportunista de cáncer, se aprobó en 1994 y se reformó en la Constitución ecuatoriana de 1998. Desde entonces, en Quito, sólo la incidencia ha disminuido mientras que la mortalidad sigue siendo elevada^{2,13}. Llama la atención que el estimado de incidencia en la CAE es similar al reportado en Quito, ciudad capital en donde probablemente el programa funcione mejor dada las condiciones del sistema de salud. En este contexto es necesario profundizar el análisis del programa en poblaciones con acceso limitado a los servicios de salud y educación.

El limitado acceso a la salud, a la educación, a servicios básicos, a un ambiente saludable, conforma una concatenación de procesos que influyen en la distribución de la salud en una sociedad. La determinación social del cáncer en esta población se evidencia en este estudio en la forma de distribución de esta patología en relación a determinantes concatenados. La mayor proporción de CCU se encuentra entre las personas con educación primaria. Estos estimados se asemejan a los estimados en Quito², el 57% de los casos de cáncer fueron diagnosticados en pacientes con educación primaria en la CAE frente al 31% en el caso de Quito.

Por otro lado sabemos que las provincias de la CAE, como Sucumbíos por ejemplo, de acuerdo a los resultados de la encuesta sobre condiciones de vida realizada en el año 2006 por el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos¹⁴, son las provincias con los niveles más altos de pobreza por consumo (Pobreza coyuntural) y de pobreza por necesidades básicas insatisfechas (Pobreza estructural).

En todo el mundo existen variaciones geográficas en la incidencia global y en los sitios de órganos específicos¹³. Las tasas de incidencia más altas del cáncer se encuentran en países desarrollados,

en los cuales predominan el cáncer de pulmón, mama, próstata y colorrectal. En países menos desarrollados el perfil es un poco diferente; la preocupación recae en el cáncer de cérvix y gástrico. Los 20 casos de CCU por cada 100.000 habitantes, estimación compartida tanto por Quito como por la CAE, los coloca a nivel internacional en una de las regiones con las tasas más altas de todo el mundo (Figura 2).

A pesar de que varios programas de prevención han sido desarrollados con el soporte de la OMS, las desigualdades entre países desarrollados y menos desarrollados, hacen que la prevención primaria, secundaria y terciaria sea difícil de satisfacer¹⁵. El Ecuador, país multicultural y plurinacional, necesita crear nuevos modelos de prevención y promoción que permitan una visión holística e integral de la salud. Estamos ante la necesidad de construir un nuevo sistema cuyo centro sea el ser humano evitando el reduccionismo del desarrollo económico.

La principal limitación de este estudio descriptivo podría ser el escaso número de casos de cáncer registrados durante 19 años, lo que ha dificultado tanto la interpretación y extrapolación de los resultados hacia otras poblaciones con similares características.

Debido a las dificultades geográficas y socioeconómicas en el acceso a una atención sanitaria adecuada, es probable que por un lado, los casos de cáncer reportados en el RNT en Quito sean aquellos con altos recursos económicos ya que tuvieron que salir de sus lugares de residencia y viajar a la ciudad capital para ser diagnosticados y/o eventualmente se trate de pacientes en la etapa avanzada de cáncer, por otro lado, podemos suponer que dada la ubicación geográfica de los casos y del lugar de diagnóstico, muchos casos nunca fueron referidos a Quito.

Dada la baja cobertura del sistema de Salud Pública de nuestro país, esto implica un conjunto de pacientes muy especiales que tenían acceso al sistema de salud en la región amazónica y la posibilidad de viajar a Quito con el fin de ser diagnosticados y registrados en el RNT. Así, los casos de cáncer identificados en el RNT pueden ser muy diferentes de aquellos que no se reportaron.

Las estimaciones de la incidencia del cáncer se basan en aquellos cuyo lugar de residencia

constituye las provincias de la CAE, esto influye en gran medida la representatividad de la muestra y, por tanto, la extrapolación de los resultados.

Dadas las limitaciones de este estudio, las características del Sistema de Salud en el Ecuador y los problemas logísticos de movilización de los casos de cáncer, se podría pensar que los resultados encontrados están subestimados; sin embargo, con esta información podemos mirar un patrón de comportamiento de la incidencia del cáncer en la Amazonía del Ecuador, que lamentablemente muestra un aumento sostenido durante las últimas dos décadas.

Desde el punto de vista social y económico, la CAE ha enfrentado en tres décadas procesos de transformación productiva que algunas sociedades los han vivido en mucho más de un siglo. Esto ha causado una transformación socio-económico rápida que desafortunadamente ha llevado a una acumulación de conflictos antiguos y nuevos: social, cultural, identidad, geopolítico, económico y ecológico. Intereses geopolíticos del estado sobre la región amazónica por incluirla en el mercado económico, favorecerían a una transformación continua.

Esto, sumado al aumento constante de la esperanza de vida, el proceso de envejecimiento y el cambio progresivo de la forma de vida en la región sugieren

un aumento de la incidencia de cáncer en los próximos años. Desde el punto de la Salud Pública, es necesario señalar la utilidad del registro de cáncer en la comprensión de la carga de esta enfermedad en una población.

La base de datos y la información proporcionada por el RNT de Ecuador han ofrecido las herramientas básicas para ilustrar y por lo tanto para entender la situación del cáncer en la CAE. Los datos de este trabajo adicionalmente, generan varias hipótesis para futuras investigaciones encaminadas a tratar de describir y analizar los posibles factores que permiten que no se logre un adecuado control de esta patología que afecta a las mujeres en nuestro país.

CONCLUSIONES

Indudablemente se necesitan programas organizados de cribado para reducir la mortalidad y la incidencia en esta población. Sin embargo, parecería más urgente trabajar desde varios frentes para disminuir la brecha de inequidad que se reporta en este trabajo y que determina la salud de esta población. Estrategias integrales que aporten un acceso oportuno a los servicios de salud, a la educación, a los servicios básicos, deberían ser los lineamientos de trabajo para mitigar estas patologías cuya incidencia se estima, aumente en la región.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization (WHO) [Internet]. Geneva: World Health Statistics; c2009. [citado 10 Marz 2012]. Disponible en: http://www.who.int/whosis/whostat/EN_WHS09_Full.pdf?ua=1.
2. Registro Nacional de Tumores (RNT). Epidemiología del Cancer en Quito 2003 – 2005. Quito: Sociedad de Lucha contra el Cáncer (SOLCA); 2009.
3. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC). Anuarios de Estadísticas Vitales. Nacimientos y Defunciones. Quito: Imprenta del INEC; 2010.
4. Nanda K, McCrory D, Myers E, Bastian L, Hasselblad V, Hickey J, et al. Accuracy of the Papanicolaou Test in Screening for and Follow-up of Cervical Cytologic Abnormalities: A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2000;132(10): 810-819.
5. International Agency for Research on Cancer (IARC). World cancer report 2008. Lyon: IARC; 2008.
6. Sankaranarayanan R, Budukh A, Rajkumar R. Effective screening programmes for cervical cancer in low-and middle income developing countries. *Bull World Health Organ.* 2001; 79: 954 – 62.
7. Quinn M, Babb P, Jones J, Allen E. Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based

- on routinely collected statistics. *BMJ* 1999; 318:904.
8. Willoughby B, Faulkner K, Stamp E, Whitaker C. A descriptive study of the decline in cervical screening coverage rates in the North East and Yorkshire and the Humber regions of the UK from 1995 to 2005. *J Public Health (Oxf)* 2006; 28:355.
 9. Singh G, Miller B, Hankey B, Edwards B. Area Socioeconomic Variations in U.S. Cancer Incidence, Mortality, Stage, Treatment, and Survival, 1975-1999. Bethesda: National Cancer Institute; 2003.
 10. Instituto Nacional de estadísticas y censos (INEC) [Internet]. Quito: Censo de Población y Vivienda; c1990. [citado 10 Marz 2012]. Disponible en: <http://www.ecuadorencifras.gob.ec/censo-de-poblacion-y-vivienda/>
 11. Instituto Nacional de estadísticas y censos (INEC) [Internet]. Quito: Censo de Población y Vivienda; c2001. [citado 10 Marz 2012]. Disponible en: <http://www.ecuadorencifras.gob.ec/censo-de-poblacion-y-vivienda/>
 12. Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugaratnam K, Sobin L, Parkin D, et al. *International Classification of Diseases for Oncology*. 3rd ed. Geneva: WHO; 2000.
 13. Curado M, Edwards B, Shin H, Storm H, Ferlay J, Heanue M, et al. *Cancer Incidence in Five Continents Vol. IX*. IARC Scientific Publications No. 160, Lyon: IARC Press; 2007: 167-71.
 14. Instituto Nacional de estadísticas y censos (INEC) [Internet]. Quito: Encuesta de Condiciones de Vida (ECV); c2010. [citado 10 Marz 2012]. Disponible en: <http://www.ecuadorencifras.gob.ec/encuesta-de-condiciones-de-vida-ecv/>
 15. World Health Organization (WHO). *Country profile of Environmental Burden of Disease. Public Health and the Environment*. Geneva: WHO;2009.

Del Editor

AUTORES Y AUTORÍA

La paternidad literaria da el crédito y ratifica la responsabilidad total del trabajo realizado y publicado. Significa haber trabajado lo suficiente en la concepción, elaboración del trabajo, análisis de la información y en la escritura del manuscrito. Todas las personas designadas como autores deben calificar para obtener la paternidad literaria. La jerarquía de la paternidad debe ser una decisión conjunta de los coautores. Cada uno de ellos debe haber participado lo suficiente en el trabajo para adquirir responsabilidad pública de su contenido.

El crédito de la paternidad literaria debe basarse en las contribuciones para:

- a.- La concepción, el diseño y el análisis de los datos.
- b.- La elaboración del artículo o la revisión crítica de su contenido intelectual.
- c.- La aprobación final del material a publicarse.

Los tres tipos de contribuciones tienen que cumplirse. Solo la participación en la recaudación de fondos o de datos no justifica la paternidad literaria. La supervisión en general del grupo de investigación tampoco es suficiente. Los editores pueden solicitar a los autores que describan cada una de las contribuciones proporcionadas, ya que esta información puede ser publicada.

Adaptado de: JAMA 1996; 276:75

Del Editor:

CESIÓN - ASIGNACIÓN DE LOS DERECHOS DE AUTOR

A la Sociedad de Lucha contra el Cáncer del Ecuador, SOLCA

La revista “ONCOLOGÍA” requiere de la firma de todos los autores y coautores como evidencia de transferencia, asignación y de traspaso de la posesión de los derechos de autor, exclusivamente a la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer del Ecuador, SOLCA.

En caso de que uno de los coautores se haya cambiado de domicilio, usted puede reproducir una copia de este formulario para que dicho coautor firme por separado. Favor enviar una copia de ésta página a nuestra oficina. El envío oportuno de este formulario con todas las firmas nos permitirá programar su artículo para su publicación.

Sr. Dr.
Carlos García Cruz
Director - Editor de la Revista Oncología
Ciudad.-

De mis consideraciones.

Los suscritos autores del artículo....., declaramos haber leído y aprobado dicho manuscrito, a la vez que cedemos los derechos de autoría en exclusiva a favor de la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer del Ecuador y su Revista “Oncología”, como evidencia de la transferencia, asignación y traspaso de posesión de la información contenida en el mencionado artículo. Por tal motivo renuncio en presentar reclamación alguna, ni de presente, ni de futuro por este derecho ante autoridades administrativas y judiciales.

Nombre: _____	FIRMA: _____
Nombre: _____	FIRMA: _____
Nombre: _____	FIRMA: _____
Nombre: _____	FIRMA: _____
Nombre: _____	FIRMA: _____

Fecha de Cesión: _____

Datos del autor responsable: _____

Dirección: _____

Teléfonos: _____

E-mail: _____

Nota: Sírvase escribir los nombres en caracteres de imprenta.

Revista “ONCOLOGÍA”
Av. Pedro Menéndez Gilbert
Apt. Postal No. 555/ ó 3623
Guayaquil - Ecuador

Fax: (593-4) 2293-366 / 2287-151 / 2294-697

E-mail: revista@solca.med.ec
revistaoncologia@gmail.com

CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA EN CÁNCER DE COLON. LAPAROSCOPIC SURGERY FOR COLON CANCER.

Dr. Miguel Rueda Mesías^(a), Dr. Patricio Peralta Bautista^(a), Dra. Carolina Mesías Andrade^(b)

^(a) Cirujano Oncólogo, Médico Tratante.

^(b) Médico Residente del servicio de Cirugía Oncológica - Solca Quito. Ecuador.

RESUMEN

Introducción.- El cáncer colorrectal es uno de los más comunes. A pesar de ser la cirugía abierta la primera opción de tratamiento, en la actualidad la cirugía laparoscópica va tomando importancia. El siguiente estudio muestra la experiencia en cirugía laparoscópica para cáncer de colon y recto.

Material y Métodos.- Estudio de cohorte, retrospectivo, de 25 pacientes sometidos a cirugía laparoscópica de colon y recto en el Hospital Oncológico SOLCA Quito desde Enero del 2009 hasta Septiembre del 2012. Para analizar las frecuencias de las distintas variables se usó Epi-Info 2008.

Resultados.- Del total de casos analizados, 60% fueron de sexo femenino y 40% masculino. El 32% de los pacientes, tenían antecedentes patológicos. La tomografía axial computarizada previo la cirugía reportó adenopatías adyacentes al tumor en solo un 2% de los casos. El 80% de los diagnósticos histopatológicos fueron reportados como malignos; el punto clave para este fue el número de ganglios resecados en las cirugías con diagnóstico de malignidad. El 75% de las cirugías, tuvieron el número de ganglios adecuados (más de doce). El promedio del tiempo quirúrgico fue de 150 minutos. Las complicaciones fueron fístulas en un 12%. En

ABSTRACT

Introduction.- Colorectal cancer is one of the most common. Despite open surgery being the first choice of treatment, laparoscopic surgery is currently taking importance. The following study shows the experience in laparoscopic surgery for colorectal cancer.

Material and Methods.- Retrospective cohort study of 25 patients undergoing laparoscopic colorectal surgery in SOLCA Cancer Hospital in Quito from January 2009 to September 2012. In order to analyze the frequencies of different variables Epi-Info 2008 was used.

Results.- Out of the total cases analyzed, 60% were female and 40 % male. 32% of patients had pathological history. Computed tomography scan before surgery reported lymphadenopathy adjacent to the tumor in only 2% of cases. 80% of the histopathological diagnoses were reported as malignant; the key point for this was the number of nodes removed in surgery with a diagnosis of malignancy. 75% of the surgeries presented suitable number of lymph nodes (more than twelve). The average operative time was 150 minutes. The complications were fistulas in 12%. The average

CORRESPONDENCIA:

Dra. Carolina Mesías

Médico Residente Cirugía SOLCA Quito - Telf.: 2431765 - Dirección: Aucas N52-51 y Florida, Quito. E-mail: kacoly@hotmail.com

Fecha de recepción: 26 noviembre 2012 - Fecha de aprobación 29 de diciembre de 2012

promedio, la estancia hospitalaria fue de 5 días.

Conclusiones.- El número de cirugías realizadas hasta el momento, tiene una tasa de complicaciones baja (12%); con resección adecuada de ganglios, tiempo quirúrgico dentro de lo esperado; y con una estancia hospitalaria corta. Aunque los casos presentados son una muestra pequeña, los resultados definitivos están acorde con la literatura.

Palabras Clave.- Cáncer de Colon, Cirugía laparoscópica, resección ganglionar.

length of stay was 5 days .

Conclusions.- The number of surgeries performed up-to-date, has a low complications rate (12%); with adequate lymph nodes resection, surgical time within expectations and a short length of stay. Although the cases presented are a small sample, the final results are consistent with the literature.

Keywords.- Colon Cancer, Laparoscopic surgery, lymph node resection.

INTRODUCCIÓN

El Cáncer Colorrectal (CCR) es uno de los cánceres más comunes en el mundo desarrollado. La resección quirúrgica del tumor primario con márgenes de resección adecuados y la linfadenectomía correspondiente, proporciona una mejor oportunidad de supervivencia libre de enfermedad a largo plazo. La colectomía abierta convencional es considerada el gold standard para las enfermedades benignas y malignas. La colectomía laparoscópica se describió en los años 90's, y aunque es técnicamente desafiante, constituye una opción factible para la resección del colon¹.

El CCR van de la mano, y son el tercer cáncer más frecuente a nivel mundial, afectando a una población con edad promedio de 60 - 65 años. Cada día se detectan casos en gente más joven. De ahí, la importancia de realizar un diagnóstico oportuno con la finalidad de aumentar la sobrevida y mejorar, en lo posible, la calidad de vida.

La alta incidencia de CCR se relaciona a factores de tipo ambiental. El factor exógeno más importante es una dieta rica en grasas y proteínas, y pobre en fibra y vegetales, además del envejecimiento progresivo de la población. Otros factores asociados son el tabaco, el consumo crónico de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y en un 5 - 10% a un componente genético. Entre los factores genéticos se incluye la predisposición hereditaria a síndromes de poliposis familiar y, síndromes no polipósicos familiares^{2,3}.

El cáncer de colon puede ser diagnosticado cuando el paciente presenta síntomas o en pacientes que se someten a programas de tamizaje, ya que un cáncer temprano no produce síntomas específicos.

Entre los síntomas puede haber cambios del hábito intestinal, pérdida de peso, dolor abdominal difuso, y en casos más avanzados proctorragias².

El gold estándar para el diagnóstico, es la colonoscopia, pero es necesario realizar otro tipo de pruebas complementarias como un Tomografía Axial Computarizada (TAC), y una ecoendoscopia, para valorar exactamente la extensión del tumor y la presencia o no de ganglios, necesario para tener una estadificación previa a la cirugía¹.

El Antígeno Carcinoembrionario (ACE) ha sido ampliamente estudiado, y se sabe que no es un marcador que se pueda usar para realizar el diagnóstico en pacientes asintomáticos. Sin embargo, se puede usar en pacientes con diagnóstico establecido de cáncer de colon para estadificación preoperatoria y seguimiento postoperatorio².

El tratamiento y pronóstico dependen, en gran medida, del diagnóstico integral y la estadificación precisa. Cuando la neoplasia está limitada a la pared intestinal, la sobrevida es del 85% a cinco años, mientras que, en presencia de metástasis ganglionares, la cifra se reduce a menos de 50%. Los carcinomas poco diferenciados, indiferenciados y mucinosos, son biológicamente más agresivos que los bien y moderadamente diferenciados³.

Alrededor del 75% de los casos nuevos de CCR se presentan en forma esporádica. En el 15 al 20% de los casos hay antecedentes familiares de CCR, el 5% corresponde a CCR hereditario no asociado con poliposis, el 1% de los casos está asociado con poliposis adenomatosa familiar; y otro 1%, se relaciona con enfermedad inflamatoria intestinal.

El CCR se presenta, en orden de frecuencia, en la región rectosigmoidea (55%), ciego (13%), colon transversal (11%), colon ascendente (9%) y colon descendente (6%)².

La cirugía es la principal modalidad terapéutica para el cáncer de colon y consiste en la resección en bloque del tumor y de los ganglios linfáticos regionales. Ésta debe incluir la ligadura alta del vaso principal del segmento, es decir de la base del meso a la raíz del meso arterial para poder extirpar todos los ganglios del mesenterio.

Además, debe haber una resección mínima de 12 ganglios linfáticos en la pieza, para considerarse como un procedimiento adecuado, ya que, hoy por hoy, los ganglios siguen siendo el factor pronóstico más importante para la decisión de tratamiento adyuvante, para ofrecer una sobrevida mayor, y un tiempo mayor libre de enfermedad⁴⁻⁷.

La cirugía laparoscópica aparentemente tiene los mismos resultados a largo plazo que la cirugía convencional, y a corto plazo se han realizado múltiples investigaciones acerca de ciertos factores en los que hay franca diferencia en comparación con la cirugía abierta. Estos son la, disminución de los días de hospitalización, movilidad y funcionamiento intestinal más temprano, la reducción del dolor postoperatorio, y una mejoría de la calidad de vida a corto plazo⁶⁻⁹.

La mayoría de los pacientes son candidatos para un tratamiento laparoscópico. Cuando el cirujano es experimentado, incluso los pacientes con una historia de cirugía abdominal previa se valoran como posibles candidatos^{9,10}.

A medida que las técnicas y las tecnologías han avanzado, la cirugía laparoscópica ha sido mejor aceptada y es más comúnmente usada en muchas instituciones. Entre las ventajas de esta cirugía está la reducción del dolor postoperatorio, menor tiempo de recuperación, mejor resultado cosmético y menor tiempo de hospitalización¹. El siguiente estudio va a enfocar la experiencia de cirugía laparoscópica en CCR, en Hospital Oncológico Sociedad de Lucha Contra el Cáncer (SOLCA) Quito.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo, desde Enero del 2009 hasta el Septiembre del 2012 en SOLCA Quito, donde se analizó, un total de 25 pacientes sometidos a cirugía laparoscópica de colon y recto. Para analizar las frecuencias de las distintas variables se usó Epi-Info 2008. Se incluyó a todos los casos sometidos a resección laparoscópica de colon y recto, sin tomar en cuenta el diagnóstico prequirúrgico. No hubo criterios de exclusión, se analizaron todos los casos. Se contó

con la aprobación del Jefe de Servicio de Tumores Mixtos.

RESULTADOS

De total de casos analizados, 15 (60%) casos fueron de sexo femenino y 10 (40%) masculino. El promedio de edad fue 61 años, con rangos de edad desde 21 hasta 84 años.

Se tomó en cuenta si los pacientes tenían antecedentes patológicos personales. El 32% que corresponde a 8 pacientes, tenía algún tipo de antecedente, entre los cuales se encuentran, Hipertensión Arterial (HTA), Diabetes Mellitus tipo 2, Arritmias y Obesidad.

Los diagnósticos prequirúrgicos obtenidos por biopsia tumoral tomada por colonoscopia fueron variados, destacándose adenocarcinoma bien diferenciado con 8 casos, seguido del adenocarcinoma moderadamente diferenciado. (Tabla 1)

Tabla 1: Tasa estandarizada por edad (población mundial) por periodo. CAE (n= 262)

Diagnóstico Prequirúrgico	Frecuencia	Porcentaje
Adenocarcinoma bien diferenciado	8	32,0%
Adenocarcinoma de apéndice	1	4,0%
Adenocarcinoma in situ	1	4,0%
Adenocarcinoma moderadamente diferenciado	6	24,0%
Adenoma con displasia de alto grado	2	8,0%
Adenoma con displasia de bajo grado	3	12,0%
Ca de cérvix / proctitis actínica	1	4,0%
Diverticulosis	1	4,0%
Posible GIST	1	4,0%
Tumor de apéndice carcinoide	1	4,0%
Total	25	100,0%

Previo a la cirugía, también se tomó en cuenta la descripción de la TAC en cuanto a la presencia o no de ganglios linfáticos. Solamente en dos casos (8%) se reportaron ganglios presentes, adyacentes al tumor.

Sin embargo, en 8 de las 25 cirugías realizadas, es decir en un 32%, se obtuvieron ganglios positivos por histopatología. Lo que sugiere una baja sensibilidad de la TAC para determinar la presencia de ganglios. De los 25 casos, solamente uno recibió terapia neoadyuvante Quimioterapia y Radioterapia (QT-RT), que corresponde al 4%.

En cuanto al tipo de cirugía al que se sometieron los diferentes pacientes, fue más frecuente la hemicolectomía izquierda con 8 casos, seguida por 6 casos de sigmoidectomía. (Tabla 2)

Tabla 2: Distribución de casos según la frecuencia de tipo de cirugía realizada por vía laparoscópica.

Tipo de Cirugía	Frecuencia	Porcentaje
Colectomía total	1	4,0%
Hemicolectomía derecha	4	16,0%
Hemicolectomía izquierda	8	32,0%
Resección anterior baja	4	16,0%
Resección anterior ultrabaja	2	8,0%
Sigmoidectomía	6	24,0%
Total	25	100,0%

No hubo una diferencia marcada en el tipo de diagnóstico histopatológico prequirúrgico con el postquirúrgico, siendo los más frecuentes el adenocarcinoma moderadamente diferenciado con 10 casos, y el bien diferenciado con 7 casos.(Tabla 3) Los resultados del diagnóstico histopatológico definitivo fueron los siguientes:

Tabla 3: Distribución de casos según el resultado histopatológico posquirúrgico

Diagnóstico Posquirúrgico	Frecuencia	Porcentaje
Adenocarcinoma residual en muñón	1	4,0%
Adenocarcinoma bien diferenciado	7	28,0%
Adenocarcinoma in situ	1	4,0%
Adenocarcinoma moderadamente diferenciado	10	40,0%
Adenoma con displasia de bajo grado	1	4,0%
Ausencia de tumor residual	1	4,0%
Colitis	1	4,0%
Enfermedad diverticular	1	4,0%
Inflamación crónica	1	4,0%
Lipoma submucoso colónico	1	4,0%
Total	25	100,0%

En relación al número de ganglios resecados, en el 75% de las cirugías se realizó una resección adecuada, es decir 12 o más. Mientras que el 25 % restante tuvo menos de 12 ganglios en la pieza quirúrgica. El promedio del tiempo quirúrgico fue de 150 minutos, con un rango de 65 - 200 minutos, y se observó que el tiempo fue mayor en las cirugías que presentaron algún tipo de complicación.

Las complicaciones quirúrgicas, en su mayoría fueron fístulas en las anastomosis, en 3 casos, que se controlaron con cirugía y colostomía. Hubo un solo paciente con complicación clínica, neumonía. No se presentaron otro tipo de complicaciones. Un paciente presentó una complicación durante el procedimiento quirúrgico, que obligó a su conversión a laparotomía, siendo el único caso con este inconveniente.

Los días de hospitalización variaron según el tipo de cirugía, y la presentación o no de complicaciones. En promedio la estancia hospitalaria fue de 5 días. Con un rango de 4 a 16 días. Luego de la cirugía dependiendo del estadio clínico y de los hallazgos histopatológicos, se decidió si debían recibir tratamiento adicional, a base de QT y RT, destacándose que en 12 casos no fue necesario dar ningún tratamiento adicional. (Tabla 4)

Tabla 4: Distribución de los casos según la adyuvancia posquirúrgica dada de acuerdo a resultados patológicos posquirúrgicos.

Adyuvancia Posquirúrgica	Frecuencia	Porcentaje
Ninguno	12	48,0%
QT	9	36,0%
QT / RT	2	8,0%
RT	2	8,0%
Total	25	100,0%

DISCUSIÓN

La cirugía laparoscópica aparentemente tiene los mismos resultados a largo plazo que la cirugía convencional. A corto plazo, múltiples investigaciones han mostrado ciertos factores en los que existe una franca diferencia comparado con la cirugía abierta, como la disminución de los días de hospitalización, movilidad y funcionamiento intestinal más temprano, reducción del dolor postoperatorio, y una mejoría en la calidad de vida a corto plazo⁵⁻⁷.

Según la revisión Cochrane 2012 Long-term results of laparoscopic colorectal cancer resection, los

beneficios a corto plazo de la cirugía laparoscópica en cáncer de colon y recto están ya descritos, pero los beneficios a largo plazo como son la sobrevida, recurrencia y las complicaciones a largo plazo deben ser más estudiadas, ya que hasta el momento no se han visto diferencias significativas⁷.

Dentro de este estudio, se analiza el número de ganglios resecaados como factor predictor importante, de la evolución de la enfermedad, pero se observó que este factor no está relacionado solamente con el tipo de técnica quirúrgica usada, sino también con el tipo de técnica patológica para el procesamiento de la muestra.

Se observa que por técnica laparoscópica existe un menor número de ganglios resecaados que por la técnica abierta, no obstante el número es adecuado considerando lo indicado por la literatura revisada, es decir mayor de doce ganglios. En el presente reporte en el 75% de las cirugías se pudo alcanzar ese parámetro.

En el resto de complicaciones como hernias, y adherencias posquirúrgicas aún faltan estudios para evaluar su frecuencia. Luego de analizar los datos obtenidos en SOLCA Quito, podemos decir que el número de cirugías realizadas hasta el momento,

tienen un tasa de complicaciones quirúrgicas baja, solamente de 12%. También pudimos observar que las complicaciones estaban estrechamente relacionadas con el tipo de antecedentes patológicos personales, pero esta relación por el tamaño de la muestra no fue estadísticamente significativa, no hubo una diferencia marcada en el tipo de diagnóstico histopatológico prequirúrgico con el posquirúrgico.

CONCLUSIONES

Con todo esto podemos decir que hay suficiente evidencia sólida que indica que la resección laparoscópica de colon es una buena alternativa, con ventajas a corto tiempo. Cuando es realizada por un cirujano experto con el paciente adecuado, puede alcanzar resultados aceptables para los estándares oncológicos, que incluye una apropiada resección de márgenes, y número adecuado de ganglios. A pesar de esto, no hay datos que apoyen su superioridad frente a la técnica abierta.

La serie de casos presentada aún representan una muestra pequeña, pero en resultados definitivos están acorde con la literatura.

BIBLIOGRAFÍA

- Hernández N, Perez E, Rodríguez L, Coré R. Cirugía laparoscópica en cáncer colorrectal. *Invest Medicoquir.* 2011; 3: 155 – 164.
- Labianca R, Nordlinger B, Beretta G, Brouquet A, Cervantes A. Primary colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010; 21: 70 – 77.
- Wasserberg N. Laparoscopic colectomy for colorectal cancer. *IMAJ.* 2010; 12: 572 – 576.
- Guerrieri M, Campagnacci R, De Sanctis A, Lezoche G, Massucco P, Summa M, et al. Laparoscopic versus open colectomy for TNM stage III colon cancer: results of a prospective multicenter study in Italy. *Surg Today.* 2012; 42: 1071 – 1077.
- Waters J, Chihara R, Moreno J, Robb B, Wiebke E, George V. Laparoscopic colectomy: Does the learning curve extend beyond colorectal surgery fellowship?. *JSLs.* 2010; 4: 325 – 331.
- Lucas M, Ponz C, Segura J, Puyal A, Casanovas P, Sanchez M, et al. Factores de morbilidad posoperatoria tras cirugía laparoscópica por cáncer de colon en pacientes octagenarios. *Cir Esp.* 2012; 90: 589 – 584.
- Kuhry E, Schwenk W, Gaupset R, Romild U, Bonjer HJ. Long-term results of laparoscopic colorectal cancer resection. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2008; 2: CD003432. DOI: 10.1002/14651858.CD003432.pub2.
- Cortés S, Csendes A, Yarmuchi J. Resultados de la unidad de oncología del departamento de Cirugía de un hospital universitario (2004-2010). *Rev Chi Cir.* 2011; 63: 534 – 537.
- Kang S, Park J, Jeong S, Nam B, Choi H, Kim D, et al. Open versus laparoscopic surgery for mid or low rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): short-term outcomes of an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2010; 7: 637 – 645.
- Chua T, Chong CH, Liauw W, Morris D. Approach to rectal cancer surgery. *Int J Surg Oncol* 2012; 247107. DOI: 10.1155/2012/247107. PMID: 22792451.



FUME... Y VIVIRÁ POCO

El **CIGARRILLO** contiene sustancias químicas nocivas para la salud de quien lo consume y de quienes lo rodean. Algunas de ellas son:

ACETONA: capaz de disolver pintura de uñas y pegamento.

AMONIACO: como el de limpiar baños.

ARSÉNICO: que es veneno.

BENCENO: que es un disolvente químico.

BUTANO: como el de los fósforos.

CIANURO: que es otro veneno.

POLONIO: que es un componente de desperdicio ácido nuclear.

CADMIO: que es usado en pilas recargables.

MONÓXIDO DE CARBONO: como el de los autos.

ÁCIDO CLORHÍDRICO: usado en cámaras de gas para ejecuciones...



¡NO FUME!

No consuma tabaco y respete al NO Fumador

HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS LOCALIZADA EN REGIÓN PERIANAL-GENITAL.

LANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS ISOLATED PERIANAL-GENITAL AREA.

Dra. Natacha Llontop Flores^(a), Dra. Glenda Ramos Martínez^(b), Dra. Katherine García Matamoros^(c), Dra. Evelyn Frías Toral^(d).

^(a)Médico Tratante, Servicio de Piel y Partes de Blandas.

^(b)Jefe del Departamento Clínico.

^(c)Médico Tratante, Servicio de Oncología.

^(d)Asistente del Departamento de Investigación y Docencia.

Hospital Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo" - SOLCA Guayaquil. Ecuador.

RESUMEN

La Histiocitosis de Langerhans de la vulva es poco frecuente, pocos casos han sido reportados a nivel mundial. Es el primer caso reportado en el Hospital de Cáncer - SOLCA Guayaquil.

En este artículo se presentan la características clínicas, histopatología, inmunotinciones, tratamientos y recurrencias del caso. Inicialmente fue tratada con Vinblastina logrando una remisión completa por 8 semanas, luego de lo cual aparecen recurrencias de la enfermedad. Estas fueron tratadas con diferentes esquemas de quimioterapia con resultados no exitosos. La paciente ha rechazado la radioterapia por varias ocasiones.

El tratamiento óptimo en este caso no está totalmente definido, por tanto, es importante la cooperación del paciente para poder optar por otras opciones de tratamiento.

Palabras clave.- Histiocitosis de células de Langerhans, vulva, inmunotinciones.

ABSTRACT

Langerhans Cell Histiocytosis of the vulva is rare. Few cases have been reported worldwide. We report the first case of this disease in SOLCA Cancer Hospital - Guayaquil. In this article we present the clinical features, histopathology, immunostaining, treatment and recurrence of this case.

At the beginning it was treated with Vinblastine obtaining complete remission but 8 weeks after, a recurrence of the disease appeared and it has been treated with different chemotherapy modalities but with poor results. The patient has rejected radiotherapy several times. So far the best treatment it has not been defined yet, so it is important to have cooperation from patients in order to apply different treatment modalities.

Keywords.- Langerhans cell histiocytosis, vulva, immunostaining.

CORRESPONDENCIA:

Dra. Natacha Llontop

Servicio de Piel y Partes Blandas - Telfs.: 2288088 - Dirección: Av. Pedro Menéndez Gilbert - Guayaquil -Ecuador

E- mail: natchallontop@hotmail.com

Fecha de recepción: 2 de julio 2012 - Fecha de aprobación 15 de noviembre de 2012

INTRODUCTION

Langerhans Cell Histiocytosis (LCH) is a rare non-neoplastic proliferation of Langerhans cells in one or more organs¹. LCH in pediatric population has a reported incidence of 1 in 200,000 and in adults is approximately 1-2 cases per million, with a mean age of diagnosis of 35 years old. Males are more commonly affected with a male:female ratio of 3.7:1. LCH has a variable clinical course and symptoms depend on the on the involved organs.

LCH may affect any part of the body from the skin to the brain. The most common site of involvement is the bone. LCH affecting female genital tract is very rare, but most commonly seen in vulva. There are few reported cases of primary vulvar LCH²⁻⁶. Genital skin involvement by LCH is relatively more common in women than in men. We report a case of primary vulvar LCH because of its low incidence.

CASE REPORT

A 23-year-old female, who presented granulomatous, erythematous, crusted, bleeding lesions, involving vulva and perianal region for the previous 2 years, receiving topical treatments with no results. (Figure 1).

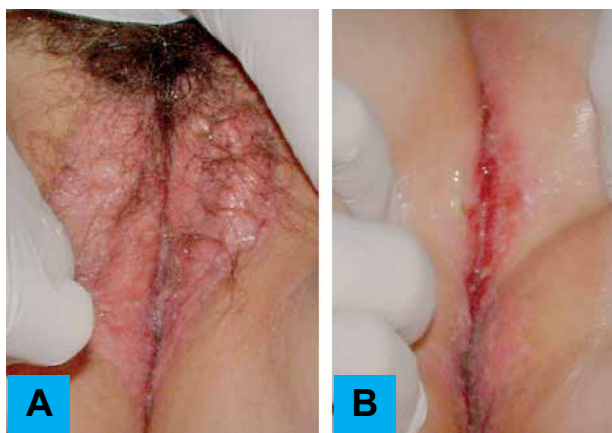
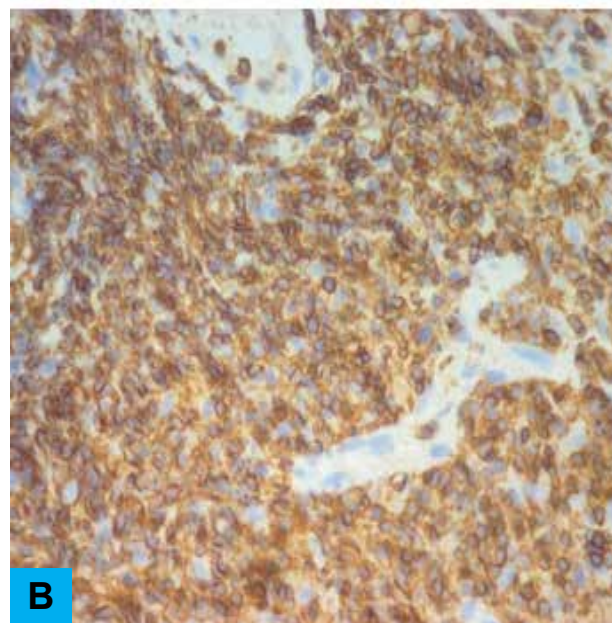
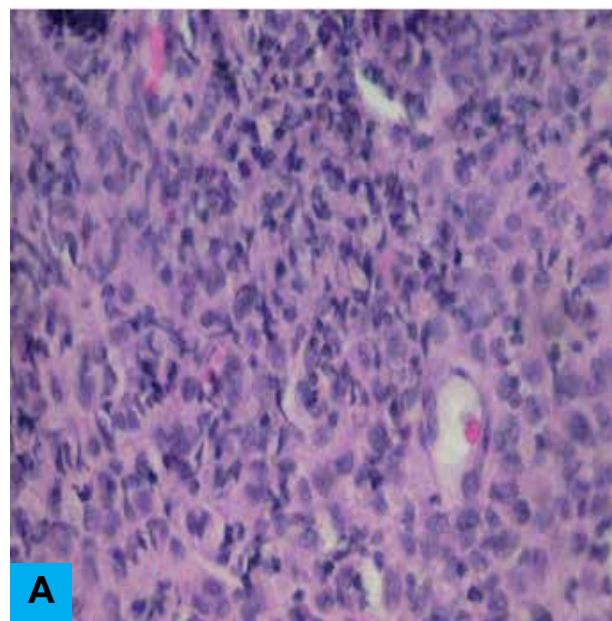


Figure 1.- Clinical photographs of the vulva (A) and perianal region (B) at presentation, that show granulomatous, erythematous, crusted, bleeding lesions.

A biopsy of the lesion was performed and the pathological report showed on hematoxylin and eosin (Figures 2A), a dense dermis occupied by cell proliferation of small and large vesicular nuclei, some

with indentations and irregularity of its contours. The immunostaining showed a Leukocyte Common Antigen (LCA): positive (Figure 2B), CD-68: negative, Vimentin: positive, Desmin: negative, S-100 Protein: not evaluable, CD-3: negative, CD-20: negative, MAC-387: not evaluable, HAM-56: focally positive, UCHL-1: positive (Figure 2C), CD-30: negative; MPX: positive tumor cells (Figure 2D), but the result was uncertain because it was also expressed in other non-tumor cells, LCA and vimentin positivity, were consistent with lymphoid lineage, and negative for epithelial markers, muscle and apparently histiocytes: CAM-5.2, Desmin and CD68, then the initial report was of a Lymphoproliferative neoplasms, like Diffuse Non Hodgkin Lymphoma (NHL) small cleaved and large lymphocytes. Later, pathology



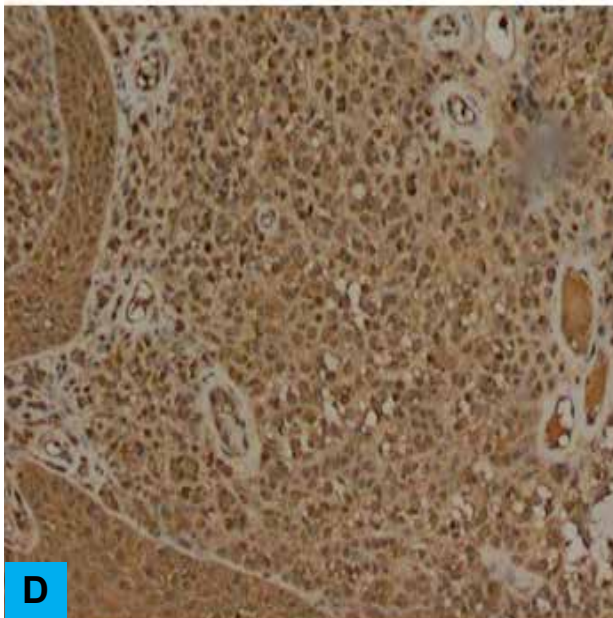
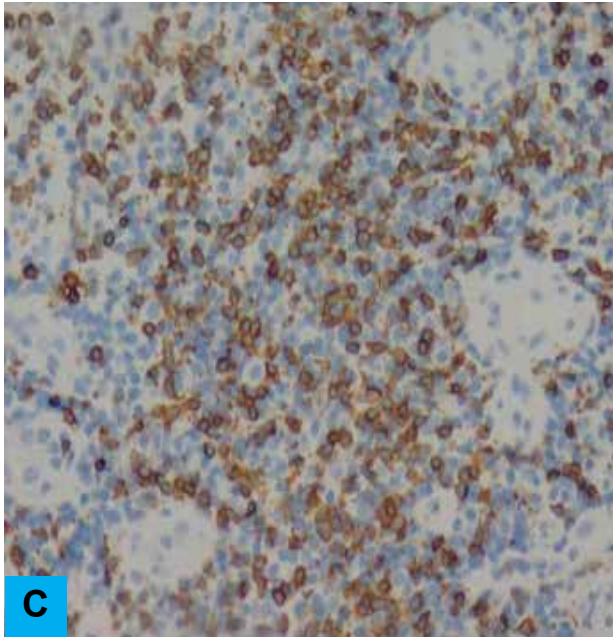


Figure 2.- A) Microphotograph showing tumour cells and eosinophils (H&E 200X), Immunohistochemical staining: B) Tumour cells positive for LCA, C) Tumour cells positive for UCHL-1, D) Tumour cells positive for MPX.

material was reviewed, and the second report was consistent with a Granulocytic Sarcoma, since CD-20 and CD-3 were negative, this made unlikely the initial diagnosis of NHL, however myeloperoxidase positivity was questionable because normal cells also stained it.

Bone marrow aspiration and biopsy were performed; showing no malignancy, flow cytometry showed Myeloid Hyperplasia without immature clonal proliferation. Computed Tomography (CT) scan of the chest-abdomen-pelvis were normal. The

patient then had a second opinion by an external dermatopathologist who made a LCH diagnosis by antiCD1. The normality of bone scan confirmed this suspected isolated histiocytosis of the anogenital region. With this final diagnosis she was treated with 24 courses of Vinblastine weekly, obtaining complete remission of the disease. (Figure 3)

However, 8 weeks after treatment ends, the lesions treated had a recurrence, so an attempt was made with topical Tacrolimus courses, that was not tolerated by the patient, and then a reinduction treatment with the group B protocol of the Histiocyte Society III was performed, which got new remission of the lesions. Four years after diagnosis, the patient has had frequent recurrences with periods of improvement after restarting therapy with Vinblastin, Prednisone, Mercaptopurine, but with no lasting remission.



Figure 3.- Clinical photographs of the vulva (A) and perianal region (B) after receiving Vinblastine treatment, that show no lesions or erythema.

DISCUSSION

Neoplasms of histiocytes and dendritic cells represent a diverse group of disorders that result from an abnormal proliferation of cells of the mononuclear phagocytic system¹, within this designation there are tumors derived from Langerhans cells, which according to the degree of cellular atypia and clinical aggressiveness can be divided into two main subgroups: the LCH and Langerhans cell sarcoma.

Langerhans cells are immature cells expressing the marker CD14, which is not in Langerhans cells of normal skin. It seems that the Langerhans cells of the skin are not the cells that causes the LCH and it is more likely to be a myeloid dendritic cell expressing the same antigens: CD1a and CD207 as the Langerhans cells of skin⁷.

The LCH is a clonal neoplastic proliferation of Langerhans-like cells that express CD1a, Langerin and S100 protein and ultrastructural examination of Birbeck granules present in addition these cells are positive for vimentin, CD68 and HLA-DR expression CD45 is low, the B and T lineage markers are absent⁸.

The etiology of LCH is unknown; it has rarely been reported cytogenetic abnormalities. However, some familiar cases have been described, especially identical twins, suggesting a potential genetic predisposition. There is an association with various malignancies especially lymphomas and lymphoid leukemias.

Adult patients with LCH may be undiagnosed for many months; the most frequent location in adults is lung, bone, and skin being the genital and oral mucosa more common in adults⁹.

The clinical course is related to disease stage, with 99% survival for the localized form and 66% for the multisystemic, the progression from localized form may occur, usually in children.

The differential diagnosis includes some non-Hodgkin lymphomas of high grade malignancy, small round cell tumors, undifferentiated carcinomas and some malignant lesions.

With such a high frequency of initial misdiagnosis is not surprising to see a great variability in their management, as it happened with the reported case.

LCH in the region of the vulva and perianal-genital, is very rare and has a variety forms of management from local procedures such as radiotherapy²⁻⁵, local excision^{3,10-13}, to systemic therapy with different drugs^{8,9,13}, such as: prednisone, 6-mercaptopurine, vinblastine, methotrexate, thalidomide¹⁴, tacrolimus¹⁵, all these with different results and frequent recurrences.

For example, Tacrolimus in this patient was not a good option because it was not well tolerated and even though it has been used Vinblastine, Prednisone, Mercaptopurine were used so far the patient has not achieved complete remission.

LCH represents a diagnostic and therapeutic dilemma, because the optimal therapy has not yet been determined.

CONCLUSIONS

- LCH of the vulva is very rare and should be considered as differential diagnosis for any atypical chronic vulvar lesion.
- A biopsy and immunostaining are fundamentals to confirm diagnosis.
- Isolated vulvar LCH has high probabilities of presenting local recurrences or disseminated disease even though patients are receiving chemotherapy, immunomodulation. Because of that new treatment modalities are strongly needed.

REFERENCES

1. Stocksclaeder M, Sucker C. Adult Langerhans cell histiocytosis. Eur J Haematol. 2006 May; 76(5):363-8.
2. Mottl H, Rob L, Stary J, Kodet R, Drahokoupilova E. Langerhans cell histiocytosis of vulva in adolescent. Int J Gynecol Cancer. 2007;17:520-4.
3. Venizelos I, Mandala E, Tatsiou Z, Acholos

- V, Goutzioulis M. Primary langerhans cell histiocytosis of the vulva. *Int J Gynecol Pathol.* 2006;25:48-51.
4. Voelklein K, Horny H, Marzusch K, Dietl J. Primary Langerhans cell histiocytosis of the vulva. *Gynecol Obstet Invest.* 1993;36:189-90.
 5. Rose P, Johnston G, O'Toole R. Pure cutaneous histiocytosis X of the vulva. *Obstet Gynecol.* 1984;64:587-90.
 6. Weidman F. The "eosinophilic granulomas" of the skin. *Arch Derm Syphilol.* 1947;55:155-75.
 7. Arceci R, Longley B, Emanuel P. Atypical cellular disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2002: 297-314.
 8. Jaffe R, Weiss L, Facchetti F. Tumours derived from Langerhans cells. En: Swerdlow S, Campo E (editores). *WHO Classification of Tumours or Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* Lyon: IARC Press; 2008; p. 358-360.
 9. Aricò M, Girschikofsky M, Génereau T. Langerhans cell histiocytosis in adults. Report from the International Registry of the Histiocyte Society. *Eur J Cancer.* 2003; 39(16): 2341-8.
 10. Padula A, Medeiros L, Silva E, Deavers M. Isolated Vulvar Langerhans Cell Histiocytosis: Report of two cases. *Int J Gynecol Pathol.* 2004 Jul; 23(3): 278-83.
 11. Neto M, Carvalho C, Fadul R, Ambrogini C, Ferreira L. Histiocitose das células de Langerhans na região anogenital. *Rev Ass Med Brasil.* 1998; 44 (4): 344-6
 12. Pather S, Moodley J, Bramdev A. Isolated Langerhans Cell histiocytosis of the Vulva: A Case Report. *J Obste Gynaecol Res.* 2001 Jun; 27: 111-5
 13. Ishigaki H, Hatta N, Yamada M, Orito H, Takehara K. Localised vulva langerhans cell histiocytosis. *Eur J Dermatol.* 2004; 14(6): 412-4.
 14. McClain K, Kozinetz C. A phase II trial using thalidomide for Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2007; 48 (1): 44-9.
 15. Rieker J, Hengge U, Ruzicka T. Multifocal facial eosinophilic granuloma: successful treatment with topical tacrolimus. *Hautarzt.* 2006; 57(4): 324-6

Del Editor

INSTRUCCIONES PARA CARTAS AL EDITOR

El Comité Editorial anima a los lectores de ONCOLOGÍA a que remitan objeciones o comentarios relativos a artículos publicados recientemente en la Revista y, en algunos casos, sobre artículos relevantes publicados en otras revistas. Esta correspondencia debe contener ideas interesantes y comentarios que siempre estén apoyados por datos y referencias bibliográficas. Todas las cartas serán revisadas por el Comité Editorial y, en caso de ser aceptadas, se publicarán en la Revista. Siempre que sea posible, se publicará simultáneamente la carta con la respuesta de los autores del artículo comentado. La extensión máxima será de 450 palabras. El número máximo de autores será de 4.

Por favor, incluya los datos completos del autor con su filiación, dirección, teléfono, fax, e-mail.

Dirección para información, suscripción, órdenes y cambios de domicilio:
 Revista Oncología SOLCA, Av. Pedro J. Menéndez Gilbert (Junto a la ciudadela Atarazana)
 Telfs.: (593-4) 2288-088 ext (218) - Fax: (593-4) 2294697 - Apt. Postal 5255 ó 3623 - Guayaquil - Ecuador

Para recibir artículos por correo electrónico (Internet / e-mail):
 revista@solca.med.ec / revistaoncologia@gmail.com / Website: www.solca.med.ec

El cáncer es curable

si se lo diagnostica a tiempo...
ayúdenos a descubrirlo.



**Sociedad de Lucha
Contra el Cáncer del Ecuador**

**GUAYAQUIL - QUITO - CUENCA - PORTOVIEJO
MACHALA - LOJA - RIOBAMBA - AMBATO**

LIPOSARCOMA RETROPERITONEAL GIGANTE. GIANT RETROPERITONEAL LIPOSARCOMA.

Md. Eliana Charfuelán Espinoza^(a), Md. Diana Salazar Erazo^(a), Md Miguel Aguirre Cárdenas^(a),
Md. Raúl Barahona Barrazueta^(a).

^(a)Médicos residentes Cirugía Oncológica
Sociedad Oncológica de Lucha contra el Cáncer Extensión Loja.
Ecuador.

RESUMEN

El Liposarcoma retroperitoneal es un tumor frecuente, responsable de alrededor del 40% de los tumores retroperitoneales. Se originan a partir de células mesenquimáticas primitivas en lugar de células adiposas maduras.

Se presenta el caso de un paciente femenina de 56 años de edad, que acudió a la consulta externa del hospital de SOLCA, con dolor abdominal, al examen físico se palpa masa abdominal de gran tamaño, se realizó resección quirúrgica cuyo diagnóstico histopatológico fue Liposarcoma Retroperitoneal.

El manejo de esta patología es complejo y difícil de sistematizar motivo por el cual se sugiere el siguiente caso clínico, como aporte a la casuística nacional sobre el tema.

Palabras clave.- Liposarcoma, retroperitoneal, sarcomas.

ABSTRACT

The retroperitoneal liposarcoma is a rare tumor. They represent 40% of retroperitoneal tumors. They arise from primitive mesenchymal cells in place of mature fat cells.

The case of a female patient aged 56 is presented, who came to the outpatient area of SOLCA hospital with abdominal pain, on physical examination a large abdominal mass is discovered, surgical resection was performed whose histopathological diagnosis was Retroperitoneal Liposarcoma.

The management of this neoplasm is complex and difficult to systematize. Hereby, the following case is reported as a contribution to national casuistry on the subject.

Keywords.- Liposarcoma, retroperitoneal neoplasms.

CORRESPONDENCIA:

Md. Eliana Charfuelán
Telf.: 072576524 - 0990057621 - Dirección: Calle Leopoldo Palacios N° 12-63 entre calles Bernardo Valdivieso y Olmedo (Loja)
E-mail: mariaelianace@hotmail.com
Fecha de recepción: 11 de julio de 2012 - Fecha de aprobación: 15 de noviembre de 2012



INTRODUCCIÓN

Los sarcomas de tejido blando son tumores malignos que surgen en cualquiera de los tejidos mesodérmicos de las extremidades (50%), del tronco y el retroperitoneo (40%), o de la cabeza y el cuello (10%). Se cuenta con informes de que la tasa de incidencia internacional oscila de 1,8 a 5 por cada 100,000 por año¹.

De acuerdo a la Sociedad Americana de Cáncer, los tipos más frecuentes en el organismo son Histiocitoma Fibroso Maligno (28%), Liposarcoma (15%), Leiomiomasarcoma (12%), Tumor Maligno de la Vaina del Nervio (6%) y Rabdomyosarcoma (5%)². Se estima que los tumores retroperitoneales solo representan entre el 0,3 y 0,8% de todas las neoplasias humanas.

En la búsqueda de integrarnos a la comunidad médica con situaciones patológicas que llaman la atención, se aporta el siguiente caso clínico en pro de compartir la experiencia clínica y quirúrgica en el Hospital Solca de Loja para así contribuir a que otros casos similares sirvan de punto de referencia para comprensión y entendimiento de esta patología no tan frecuente pero preocupante para aquellos que trabajamos en el ámbito oncológico.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 59 años, nacida y residente en Loja, sin antecedentes patológicos personales. Acude por presentar dolor y distensión abdominal de un año de evolución que se acompaña de náusea y vómito. Al examen físico a la palpación bimanual, en región lumbar derecha se aprecia masa de gran tamaño, dolorosa a la palpación, de consistencia sólida que se extiende hasta hemiabdomen derecho.

La Tomografía Axial Computarizada (TAC) mostró una lesión heterogénea que desplazó las estructuras adyacentes, sin datos de infiltración franca (Figura 1). Se realiza primera laparotomía y se efectúa estudio transoperatorio cuyo reporte es compatible con tumoración sarcomatosa maligna por lo que no se realiza resección y posteriormente recibe 6 ciclos de Quimioterapia, a continuación se realiza segunda laparotomía, la región retroperitoneal se encontró ocupada con una tumoración gigante de característica lipomatosa (Figura 2). El estudio

histopatológico definitivo fue de Liposarcoma Mixoide de 40 x 33 x 20 cm, con peso de 3275 g. (Figura 3). El curso postoperatorio fue sin complicaciones y la paciente egresó a los ocho días de operada.

A los 7 meses de seguimiento, presentó recurrencia en retroperitoneo de 5 cm de diámetro, la cual fue resecada en su totalidad.

Al año y medio de seguimiento presentó nueva recurrencia de masa en la que se realizó la resección completa del tumor, con nefrectomía derecha, por invasión a cápsula renal. La paciente actualmente se encuentra en controles periódicos.



Figura 1.- Imagen de tomografía computarizada abdominal con contraste intravenoso, corte axial: Gran masa abdominal de origen retroperitoneal que desplaza estructuras adyacentes.



Figura 2.- Pieza quirúrgica. Tumor Retroperitoneal apariencia lipomatosa, que mide 40 x 33 x 20 cm y pesa 3275 g.

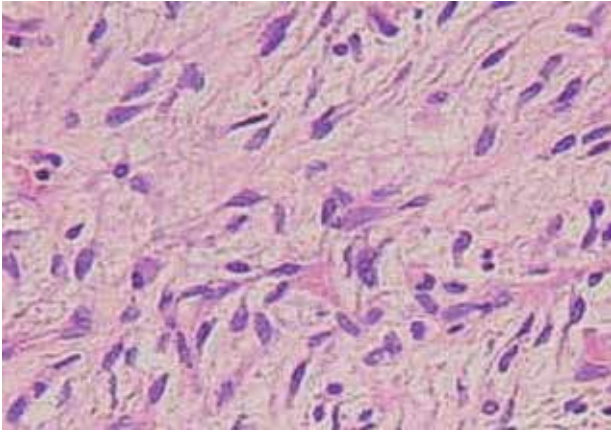


Figura 3.- Microscopía: Tumor lipomatoso compuesto por células Adiposas sobre un estroma fibroso y con núcleos Irregulares e hiper Cromáticos. (Hematoxilina-Eosina, 40X)

DISCUSIÓN

Los tumores retroperitoneales son un grupo heterogéneo y poco frecuente de neoplasias, el 85% malignos, en su mayoría de origen mesodérmico. Se caracterizan por ser tumores de gran tamaño, con densidad grasa y de etiología desconocida³.

En el Liposarcoma no se ha hallado predominio de un sexo ni se han detectado factores de riesgo ni predisposición familiar que aumenten su incidencia⁴. En el caso presentado se encontraba en la sexta década de la vida, como es típico observar.

La sintomatología más frecuente es el dolor abdominal, que se llega a manifestar hasta seis meses antes de su diagnóstico, y se puede acompañar de aumento del perímetro abdominal.

El caso presentado reviste particular interés por la forma como se presentó, teniendo como manifestación dolor abdominal vago, difuso, lo que hizo difícil la detección en forma temprana de la tumoración y que al momento de su hallazgo tuviera dimensiones considerables, al igual que lo descrito por varios autores: como masa tumoral palpable en 80% de casos, asociándose a dolor abdominal hasta en 40%⁵.

La TAC permite una gran resolución espacial y visualización de múltiples planos por lo que es el examen de elección en la actualidad, ya que además de observar la composición de la masa nos permite visualizar signos de necrosis tumoral y metástasis a distancia⁶.

La piedra angular para el tratamiento de estas neoplasias es la cirugía y los mejores resultados a largo plazo es cuando se obtiene una resección microscópica completa. Algunas de las condiciones más frecuentes que contraindican la resección son: a) Invasión extensa de la raíz del mesenterio, b) Infiltración al paquete neurovascular, c) Sarcomatosis peritoneal, d) Enfermedad metastásica.

La resección multiorgánica se requiere en 53 a 83% de los casos. Los órganos resecados con mayor frecuencia son: riñón y glándula suprarrenal (46%), seguida del colon (24%), páncreas (15%), bazo (10%)⁷. En el presente caso se requirió una tercera intervención quirúrgica (nefrectomía derecha) por invasión tumoral.

Un importante factor es la recurrencia del tumor; estos sarcomas retroperitoneales tiene porcentajes elevados, y aparentemente está relacionada con el manejo transoperatorio, a la biología intrínseca del tumor y su subtipo. Como se puede observar en el presente reporte la recurrencia se presentó a los 7 meses y al año y medio de seguimiento, confirmando lo descrito en la literatura.

Actualmente, la quimioterapia adyuvante y neoadyuvante, con los diferentes protocolos que se han realizado con las diversas combinaciones de medicamentos, tales como: adriamicina, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, dacarbazina, metotrexato e ifosfamida, no han demostrado beneficio sobre la supervivencia o en disminuir el porcentaje de metástasis⁸.

CONCLUSIONES

Casos como el que se describe en este artículo, sugieren que la dimensión del tumor no debe considerarse como una contraindicación para un abordaje quirúrgico agresivo de los liposarcomas retroperitoneales.

Se ha demostrado una vez más la alta incidencia de recidiva local en pacientes que presentan esta patología.

La quimioterapia para los liposarcomas retroperitoneales ha sido ineficaz para su tratamiento por lo que el tratamiento quirúrgico agresivo es el manejo para estas neoplasias.

Bibliografía

1. Instituto Nacional del Cáncer de los Institutos Nacionales de la Salud de Estados Unidos [Internet]. Bethesda: National Institute of Health; c2012 [actualizado 2012 Enero 8; citado 2012 Abril 2]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/sarcoma-tejido-blando-adultos/HealthProfessional/page1>
2. Clark J, Tepper J. Role of radiation therapy in retroperitoneal sarcomas. *Oncology*. 1996; 10: 1867- 1872.
3. Pack G, Tabah E. Primary retroperitoneal tumors. A study of 120 cases. *Int Abstr Surg*. 1954;99:209-231.
4. Butte B, Torres E, Llanos L, Valencia A, González B, Reveco L. Liposarcoma retroperitoneal. Experiencia clínica y revisión de la literatura. *Rev Chilena Cir*. 2004;56:40-5.
5. Karakousis C, Gerstenbluth R, Konstantinos K, Driscoll D. Retroperitoneal sarcomas and their management. *Arch Surg*. 1995; 130: 1104-1109
6. Velez H, Rojas W, Borrero J, Restrepo J. *Radiología e Imágenes Diagnosticas*. 2006; 32: 299 – 300.
7. Jaques D, Coit D, Haddu S. Management of primary and recurrent soft-tissue sarcoma of the retroperitoneum. *Ann Surg*. 1990; 212: 51-59.
8. Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcomas of adults: Metaanalysis of individual data. *Lancet*. 1997; 350: 1547-1554.

Del Editor

OBJETIVOS Y ALCANCES DE ONCOLOGÍA

“ONCOLOGÍA” es una revista que publica temas inéditos de oncología clínica, epidemiología del cáncer y afines en forma de:

- Artículos o trabajos originales
- Revisiones bibliográficas
- Reportes de casos clínicos
- Temas de actualidad y/o reseña histórica
- Cartas al editor

Todos los trabajos enviados a la revista, serán sometidos al proceso de arbitraje editorial.

TUMOR DESMOIDE DE PARED ABDOMINAL. REPORTE DE DOS CASOS CLÍNICOS.

DESMOID TUMORS OF THE ABDOMINAL WALL: CASES REPORTS.

Dr. Paul Castillo Córdova^(a) Md. Diana Salazar Erazo^(b), Md. Eliana Charfuelán Espinoza^(b), Md Miguel Aguirre Cárdenas^(b), Md. Raul Barahona Barrazueta^(b).

^(a)Doctor en Cirugía Oncológica

^(b)Médicos Residentes Cirugía Oncológica

Sociedad Oncológica de Lucha contra el Cáncer - Extensión Loja.
Ecuador.

RESUMEN

Los tumores desmoides se encuentran entre los tumores más raros. En los Estados Unidos, aparecen en sólo 2 - 4 personas por millón de habitantes por año. Aunque los tumores desmoides tienen un aspecto benigno a nivel histológico y carecen de la capacidad de hacer metástasis, pueden ser invasivos en forma local y ser recurrentes en forma repetitiva.

El tratamiento de elección es la resección quirúrgica amplia del tumor, con una menor recurrencia en pacientes con bordes libres de lesión. Se expondrán dos casos clínicos, reportados en la ciudad de Loja, por su escasa incidencia, que cumplen a cabalidad con la sintomatología y las características de la enfermedad descrita y cuyo diagnóstico final fue el de fibroma de pared abdominal.

Dichos pacientes actualmente se encuentran en seguimiento médico para investigar recidivas de la misma.

Palabras clave.- Tumor desmoide, casos clínicos, tratamiento.

ABSTRACT

Desmoid tumors are among the rarest tumors. In the United States, it appears in only 2-4 persons per million inhabitants per year. Although desmoid tumors appear histologically benign appearance and lack the ability to metastasize, they can be locally invasive and recur repeatedly.

The "gold -standard" of treatment is wide surgical resection of the tumor, with a lower recurrence in patients with free margins. Two clinical cases reported in the city of Loja are presented, due to its low incidence, which fully comply with the symptoms and characteristics of the disease described and whose final diagnosis was fibroma of abdominal wall.

Both patients are currently in medical monitoring to investigate recurrence time.

Keywords.- Desmoid tumor, clinical cases, treatment.

CORRESPONDENCIA:

Diana Estefanía Salazar Erazo MD

Tel: 072563127-083836323 - Dirección: Azuay 11-98 entre Olmedo y Juan José Peña (Loja)

E-mail: dianaestefania09@hotmail.com

Fecha de recepción: 12 de julio de 2012 - Fecha de aprobación: 15 de octubre de 2012



INTRODUCCIÓN

El tumor desmoide, es una neoplasia del tejido conectivo y de las aponeurosis de músculos esqueléticos, caracterizada por no tener potencial de metástasis o diferenciación, pero localmente invasiva y no encapsulada, con tendencia a invadir planos vecinos¹.

Al ser una patología con baja incidencia en la ciudad de Loja se consideró importante el reporte de 2 casos clínicos de la misma.

CASO CLÍNICO 1

Paciente femenina de 30 años de edad, sin antecedentes patológicos personales. Acude a esta casa de salud por presentar masa abdominal, desde hace 2 años aproximadamente, en reborde costal de derecho, indoloro que crece progresivamente. No refiere antecedentes traumáticos en dicha región.

Al examen físico presenta en abdomen a nivel de reborde costal derecho masa dura delimitada redonda, no móvil, de bordes regulares, no dolorosa a la palpación, de aproximadamente 10 cm de diámetro mayor.

La Tomografía Axial Computarizada (TAC) reportó Tumor Desmoide de músculo recto anterior del abdomen. (Figura 1)

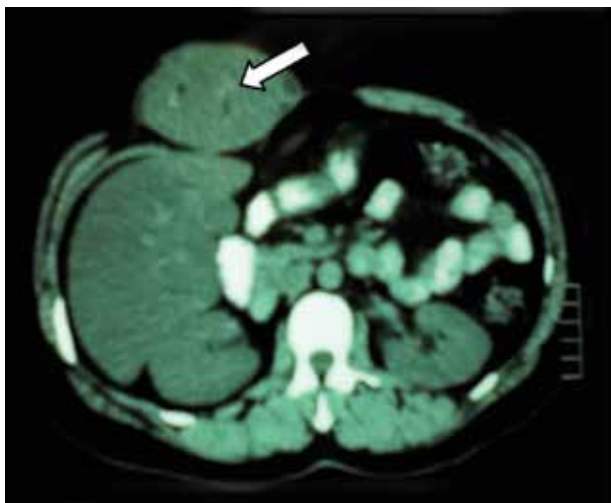


Figura 1.- TAC simple de abdomen en corte axial se identifica tumor de músculo recto anterior derecho compatible con tumor desmoide.

Se realiza biopsia incisional del tumor, el informe de patología reporta fibromatosis de partes blandas.

El procedimiento quirúrgico consistió en la escisión local amplia teniéndose como hallazgos: Tumoración fibromatosa dependiente de músculo recto anterior derecho, que infiltra aponeurosis anterior y posterior, de 12 cm de diámetro.

El defecto de pared se refuerza con malla de Prolene. La paciente presentó buena evolución, otorgándosele el alta al 3er día posquirúrgico.

El resultado histopatológico definitivo reportó una neoplasia de células fusiformes que infiltran el tejido muscular estriado con borde quirúrgico libre de lesión.

CASO CLÍNICO 2

Paciente femenino de 32 años de edad sin antecedentes patológicos personales. Acude por presentar masa abdominal en flanco y fosa ilíaca izquierdos, de crecimiento lento asintomática, de tres años de evolución, sintomática hace 1 año.

Consulta varias veces a médicos quienes indican tratamiento conservador con el diagnóstico presuntivo de lipoma.

Sin embargo, la masa continúa creciendo y se torna dolorosa e incómoda por lo que acude a consulta médica.

Al examen físico presenta en abdomen a nivel de flanco izquierdo masa dura, pétreo, redondeada, no móvil, de bordes regulares, dolorosa a la palpación, de aproximadamente 12 cm de diámetro mayor.

La TAC reporta Tumor Desmoide de músculo recto anterior izquierdo. (Figura 2). Se realiza biopsia cuyo resultado de patología es fibromatosis de partes blandas.

Se realiza escisión local amplia teniendo como hallazgos: Tumor compatible con fibroma abdominal confirmado con estudio transoperatorio adherido a cresta ilíaca derecha.



Figura 2.- TAC simple de abdomen en corte axial se reporta tumor desmoide de músculo recto anterior izquierdo.

La paciente presenta buena evolución posquirúrgica por lo que es dada de alta al 4to día.

El resultado histopatológico definitivo reporta Tumor Desmoide de recto anterior de pared abdominal con bordes quirúrgicos libres en los extremos superior e inferior y cerca de la lesión en los bordes anterior y posterior.

DISCUSIÓN

Los tumores desmoides tienen, actualmente una rara incidencia a nivel mundial. En Estados Unidos se cree que solo 2 a 4 personas por millón de habitantes, son diagnosticadas con esta enfermedad cada año.

Pese a sus características benignas a nivel histológico y su nula capacidad para metastatizar, pueden ser altamente invasivos a nivel local así como recurrentes.

Estos tumores corresponden al 1 - 3% de los tumores de tejido blandos y el 0.03 al 0.1% de todas las neoplasias².

Esta neoplasia tiene un pico de mayor incidencia que está en la tercera década, con una clara

preponderancia femenina de 5:1³, lo que está en relación a los 2 casos presentados ambos de sexo femenino. Pueden ubicarse en región:

- Abdominal (50%)
- Extraabdominal (40%)
- Mesenterio (10%)

Secundarios a:

- Trauma (10-30%)
- Estrógenos
- Genética

La regresión esporádica ocurre luego de la menopausia, ooforectomía y pubertad en el varón.

Dos terceras partes de estos tumores se asientan en la vaina anterior de los músculos rectos abdominales, tal como ocurrió en los casos presentados en este reporte.

En los casos clínicos reportados en este artículo las pacientes estudiadas presentaron un cuadro clínico característico de la enfermedad, es decir, relacionado con el lugar de la lesión y la mayoría de pacientes presentan una masa indolora o con dolor local. Se confirma que de forma precoz el diagnóstico, se traduce en un adecuado tratamiento.

El tratamiento realizado en las pacientes fue quirúrgico, siendo éste el de elección en la mayoría de los casos; siempre que la morbilidad sea aceptable por el compromiso de estructuras vitales vecinas, siendo fundamental para el éxito de la resección un margen libre de tumor⁴. Que en el caso de las pacientes fue confirmado con estudio histopatológico.

CONCLUSIONES

Los tumores desmoides son raros, deben ser correctamente estudiados para su futuro tratamiento y deben de igual manera considerarse la incidencia de los mismos y los factores que éstos presentan. Debe tenerse especial cuidado en la recurrencia de los mismos.

Bibliografía

1. Díaz-Plasencia J, Cruz A, Cisneros L, Pomatanta J, Fonseca G. Tumores Desmoides: cuadro clínico y sobrevida. Rev Med Hered. 1998; 9:69-76.
2. Shieldas C, Winter D, Kirwan W, Redmon H. Desmoid Tumors. Eur J Surg Oncol. 2001; 27: 701-6.
3. Gómez M, Gonzales H, Castellano Luis, García G, Navas M. Tumor Desmoide: Reporte de Un Caso. Rev Venez Oncol. 2008, 20:38-41.
4. Páez N, Perriello J, Mendururu A, Sanguinetti G, Jañez M. Tumor Desmoide de Pared Abdominal Reconstrucción Parietal con Doble malla de PTFE y Polipropileno. Rev Hos Priv Com. 2005; 8 : 8-31.

Del Editor

CHEQUEO PARA LOS AUTORES, PREVIO A LA ENTREGA DE TRABAJOS

- Se requieren el original y 2 copias del manuscrito y de las ilustraciones.
- El manuscrito debe estar escrito a doble espacio.
- El último debe ser conciso y corto.
- El abstracto tendrá un máximo de 250 palabras en el caso de artículos originales, y de 150, en los reportes de casos.
- Debe incluirse la versión en inglés del abstracto.
- Especificar la filiación institucional de cada autor, incluyendo el nombre completo del autor o autores, dirección, teléfono, fax o dirección de correo electrónico.
- Cada ilustración debe estar en una página separada en la que debe indicarse (en el borde superior), el nombre del primer autor, el título del trabajo y el número del orden que le corresponde.
- Debe enviarse el certificado de exclusividad y de no tener conflicto de interés financiero relacionado al trabajo, firmado por todos los autores.
- Para la publicación del manuscrito en la revista, es indispensable el certificado de cesión de los derechos de autor.

MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA. ESTRATEGIA PICOT PARA CONSTRUIR PREGUNTAS CLÍNICAS EN ONCOLOGÍA.

EVIDENCE BASED MEDICINE. PICOT STRATEGY FOR BUILDING ONCOLOGY CLINICAL QUESTIONS.

MD, MPH. Daniel Simancas Racines^(a), MD, Msc. Wilmer Tarupi Montenegro^(b), MD, PhD. Ricardo Hidalgo Ottolenghi^(a).

^(a)Centro Colaborador de Ecuador / Red Cochrane Iberoamericana. Facultad de Ciencias de la Salud Eugenio Espejo-Universidad Tecnológica Equinoccial.

^(b)Departamento de Investigación. Facultad de Ciencias de la Salud Eugenio Espejo-Universidad Tecnológica Equinoccial. Quito - Ecuador.

RESUMEN

El desarrollo del conocimiento científico, el crecimiento exponencial de las publicaciones y la rigurosidad metodológica de los diseños de investigación, hace que resulte utópico estar al día sobre todos los avances que se generan en la Oncología y sus diferentes subespecialidades. Sin embargo, y a pesar de lo anterior, resulta indispensable, obtener la mejor información disponible para mejorar la toma de decisiones clínicas para los pacientes. La estrategia "PICOT" (Población (P); Intervención (I); Comparación (C); Outcomes o resultados (O); Tiempo (T)), es una mnemotecnica ampliamente utilizada en el ámbito mundial que permite al profesional de la salud organizar y priorizar las dudas clínicas que surgen en la práctica, permitiendo ahorrar tiempo en la búsqueda de información científica y mejorando la toma de decisiones.

Palabras Clave.- Medicina Basada en Evidencia, estrategia PICOT, Oncología.

ABSTRACT

The advancement of scientific knowledge, the exponential growth of publications and methodological rigor of research designs, make unrealistic to keep updated on all the developments that are generated in Oncology and its various subspecialties. However, despite this, it is essential, fair and ethical, to obtain the best possible information to improve clinical decision making to treat patients. The PICOT strategy (Population (P), Intervention (I), Comparison (C) Outcomes (O), and Time (T)) is a mnemonics widely used worldwide which enables the health professional to organize and prioritize clinical questions that arise in practice, saving time in searching for scientific information and improving decision making to treat patients.

Keywords.- Evidence-Based Medicine, PICOT strategy, Oncology.

CORRESPONDENCIA:

Dr. Daniel Simancas Racines

Teléfonos: 2990800 ext. 2222-2214 - Celular: 0992520285 - Dirección: Av. Occidental s/n y Av. Mariana de Jesús.

Universidad Tecnológica Equinoccial. Facultad de Ciencias de la Salud Eugenio Espejo. Centro Cochrane Ecuador.

E-mail: danielsimancas10@gmail.com; dsimancas@ute.edu.ec

Fecha de recepción: 14 de septiembre de 2012 - Fecha de aprobación: 3 de diciembre de 2012

INTRODUCCIÓN

“No existen preguntas sin respuesta, sino preguntas mal planteadas”

(Autor desconocido)

El médico de hoy tiene grandes retos en el ejercicio de su profesión médica, uno de ellos es la actualización científica que cada vez se torna más tecnológica y demanda el conocimiento de la metodología de la investigación como competencia para juzgar la información de calidad de aquella sesgada o mercantilista.

En el caso de la Oncología y sus diferentes subespecialidades es evidente que la obtención de la mejor información disponible para mejorar la toma de decisiones clínicas sobre nuestros pacientes es necesaria e importante. La Medicina Basada en Evidencias (MBE) se ha definido como la “utilización consciente, explícita y juiciosa de la mejor certeza científica, para tomar decisiones relacionadas con el cuidado de la salud de las personas”¹.

Posteriormente se ha incluido las preferencias del paciente en la toma de decisiones sobre los problemas clínicos, con el objeto de integrar a los pacientes en el acto médico, dejando de lado la visión paternalista tradicional con respecto a la relación médico-paciente.

En el artículo anterior propusimos algunos pasos para practicar la MBE. La aplicación de la MBE tiene un proceso sistematizado que permite al clínico buscar información de manera ordenada. Los pasos que se requieren son: 1. Identificación del problema clínico; 2. Conversión de las dudas clínicas en preguntas susceptibles de respuesta; 3. Determinación del tipo de estudios de investigación que mejor conteste la pregunta; 4. Búsqueda de la mejor evidencia para responder; 5. Lectura Crítica de la evidencia disponible; 6. Aplicación de la mejor evidencia a los pacientes y 7. Evaluación de las decisiones tomadas.

Los 7 pasos propuestos en el primer trabajo, pueden resumirse en los siguientes según Sackett y col²:

1. Conversión de la necesidad de información (sobre cualquier aspecto de la práctica clínica: prevención, diagnóstico, pronóstico, terapia, etiología...) en una Pregunta Clínica (PC).
2. Buscar las mejores evidencias que puedan responder a la pregunta.
3. Evaluar, de forma crítica, la validez (proximidad a la verdad) de las evidencias recuperadas, el impacto de los resultados (tamaño del efecto) y su aplicabilidad (utilidad en la práctica clínica diaria).
4. Integrar la valoración crítica con la experiencia clínica individual y con los valores y circunstancias exclusivas de cada paciente.

En éste artículo se aborda el paso uno de la MBE y quizás el más importante: La construcción de la pregunta PICO, (Paso 1 de la MBE), donde es necesario transformar los problemas clínicos en preguntas bien estructuradas a través de la estrategia PICOT que, como se expondrá en el presente trabajo resulta importante para facilitar y agilizar la búsqueda efectiva de información en internet³⁻⁵. (Paso 2 de la MBE)

Para incorporar la MBE en nuestra práctica clínica, es necesario ser conscientes de lo que se sabe y de lo que no se sabe, en relación a aquellos conocimientos que necesitan ser iniciados, actualizados o reforzados. En otras palabras, la necesidad de información que tenemos en cada toma de decisiones clínicas.

Existen estudios que muestran que las dudas clínicas van desde 1 pregunta por cada 15 pacientes en el entorno de los médicos familiares hasta 1 pregunta por paciente en diferentes especialidades; y si el servicio hospitalario es docente pueden surgir hasta 5 preguntas por paciente⁴.

Las investigaciones sugieren que uno de los factores que más influye para que no se pueda incorporar la MBE a la práctica clínica es la tendencia de los clínicos a subestimar sus necesidades de conocimiento en la toma de decisiones sobre sus pacientes⁶⁻¹⁰. En la práctica, cuando empezamos a reconocer nuestras dudas y necesidades de

información, el número de preguntas que nos planteamos suele crecer de forma exponencial^{3,6,7,10}.

ESTRATEGIA PARA LA CONSTRUCCIÓN DE PREGUNTAS CLÍNICAS

- 1.- Lista de preguntas clínicas.
- 2.- Jerarquización de los problemas según su importancia y urgencia.
- 3.- Clasifique su pregunta clínica según el tipo.
- 4.- Escoja el mejor tipo de estudio que resuelva la duda clínica.
- 5.- Utilice la herramienta PICOT para organizar sus dudas clínicas y facilitar la búsqueda.

1.- LISTA DE PROBLEMAS CLÍNICOS

Se trata de construir una lista de preguntas clínicas (dudas) que surgieron durante la atención a su paciente^{9,10}. Una pregunta consta de una partícula interrogativa (quién, qué, cómo, por qué, cuándo, etc.), un verbo y la enfermedad u otro aspecto que requiera investigar. Ejemplo: ¿Cuál es el tratamiento de la micosis pulmonar en pacientes con cáncer de pulmón? Estas preguntas son muy frecuentes en el inicio de la práctica médica profesional⁴, se las cataloga como generales y se construyen con una interrogación inicial: ¿Qué? ¿Cuál? ¿Cómo? ¿Cuándo?

Ejemplos de problemas clínicos en Oncología:

- ¿Cuáles son los gérmenes más frecuentes que producen neumonía adquirida en la comunidad en adultos mayores con cáncer? ¿Puede ser útil la resonancia magnética para detectar metástasis vertebrales si la radiografía simple y la tomografía computada fueron normales? ¿Cuál es el mejor tratamiento de un carcinoma

in situ conjuntivo-corneal recidivante? ¿Cuál es la mejor alternativa para el manejo del dolor torácico en un paciente con cáncer de pulmón y metástasis vertebrales? ¿Cómo iniciamos el tratamiento de un niño diagnosticado de leucemia mieloide crónica?

- También pueden ser considerados problemas clínicos cuando dudamos de la relevancia de hallazgos en la exploración física por ejemplo: paciente con cáncer de colon, anciano, hipertenso, sin datos de descompensación clínica, en la auscultación pulmonar de rutina objetivamos crepitantes basales unilaterales, etc.
- Adicionalmente, la necesidad de establecer un diagnóstico diferencial ante un determinado cuadro clínico (paciente con EPOC y cáncer de pulmón, encamado, que de forma progresiva presenta edema y tumefacción en miembro inferior derecho).

2.- JERARQUIZACIÓN DE LOS PROBLEMAS SEGÚN SU IMPORTANCIA Y URGENCIA

En la práctica clínica puede que usted tenga más de una duda por paciente por lo que deberá priorizar sus dudas^{9,10}. Puede utilizar las siguientes preguntas y la Tabla N° 1, para organizar sus necesidades de información.

Preguntas: ¿Cuál es el tema más importante para este paciente? ¿Qué tema debería yo enfrentar en primer lugar? ¿Qué pregunta, si fuese respondida, me ayudaría más con mi paciente?

Se debe realizar un ejercicio mental tratando de encasillar las preguntas que surgen en su práctica clínica utilizando el esquema desarrollado en la Tabla 1.

Tabla 1: Formato de priorización de preguntas clínicas.

¿Su pregunta es?	Calificación	¿Su pregunta es?	Calificación	Total
Urgente	1	Importante	1	2
No Urgente	0	Importante	1	1
No Importante	0	Urgente	1	1
No Importante	0	No Urgente	0	0

Las características de “urgente” e “importante” serán valoradas con un punto cada una, mientras que “no urgente” y “no importante” tendrán un valor de cero. La pregunta clínica con puntaje de 2 será la que usted le dé una mayor agilidad en resolverla.

3.- CLASIFIQUE SU PREGUNTA CLÍNICA SEGÚN SU NATURALEZA

Clasifique a su problema clínico según su naturaleza, es decir qué quiere investigar y que tipo de diseño de investigación podría resultar más adecuado. Puede guiarse con las definiciones de la tabla 2.

4.- ESCOJA EL MEJOR TIPO DE ESTUDIO QUE RESUELVAN LA DUDA CLÍNICA

Ejemplo en Oncología:

Naturaleza de la pregunta clínica: Quiero saber el tratamiento de infecciones oportunistas en pacientes con quimioterapia.

Mejor tipo de estudio: Revisión Sistemática – Meta análisis/ Experimento Clínico

Ahora que ya sabemos el tipo de diseño que mejor pueda responder nuestras preguntas clínicas, pasamos a utilizar la Estrategia PICOT para organizar la pregunta y facilitar la búsqueda de información.

5.- UTILICE LA HERRAMIENTA “PICOT” PARA ORGANIZAR SUS DUDAS CLÍNICAS Y FACILITAR LA BÚSQUEDA

PICOT es una mnemotecnica ampliamente utilizada (Tabla 3).

Tabla 2: Relación entre el tipo de pregunta y el mejor diseño de investigación que puede resolver la duda.

Pregunta	Claves para entender lo que necesito Investigar	Tipo de estudio
Etiología	¿Cuáles son los orígenes de la enfermedad de mi paciente? ¿Qué condiciones conducen a la enfermedad de mi paciente?	Cohortes- Casos y controles
Diagnóstico	¿Qué exámenes diagnósticos debo elegir? ¿Cómo los interpreto correctamente? ¿Cuál es el grado de exactitud que ofrecen las pruebas que le pienso realizar a mi paciente?	Estudio transversal o de cohorte, Estudios de pruebas diagnósticas
Frecuencia	¿Con qué frecuencia se produce la enfermedad?	Estudio transversal o de cohorte
Riesgo	¿Qué factores están asociados a un incremento en el riesgo de la enfermedad de mi paciente?	Revisiones sistemáticas- Metaanálisis, Experimento Clínico
Pronóstico	¿Cuáles son las consecuencias que puede sufrir mi paciente por su enfermedad? ¿Cómo anticipar la evolución de este paciente?	Cohortes
Tratamiento	¿Qué tratamientos debo elegir? ¿Cuál es más efectivo y seguro para mi paciente? ¿En qué medida un tratamiento puede cambiar el curso de la enfermedad de mi paciente?	Revisiones sistemáticas- Metaanálisis/Experimento Clínico
Prevención	¿Cómo rastrear y reducir el riesgo de desarrollar esta enfermedad? ¿Una intervención sobre las personas sanas impide que aparezca la enfermedad? ¿La detección y el tratamiento precoces mejoran la evolución de la enfermedad en mi paciente?	Cohortes

Tabla 3: Estrategia PICOT para elaboración de preguntas clínicas.

PICOT	Contenido	Descripción	Ejemplos	Clave
P	Pacientes	En este apartado usted debe especificar las características demográficas y clínicas de sus pacientes (edad, sexo, condición clínica o enfermedad, etc.)	Adulto con cáncer de tiroides. Mujer con cáncer de mama. Niño con leucemia mieloide crónica. Adulto no fumador.	El paciente o la población deben definirse claramente y con precisión. Sin embargo no es conveniente estrechar en exceso la definición porque corremos el riesgo de fracasar en la búsqueda. Dicho de otro modo, nunca encontraremos un estudio de investigación con pacientes idénticos al que tenemos en frente.
I	Intervención	Especificar tipo y duración de la intervención (terapias, medicamentos, rehabilitación, etc.), descripción de la prueba diagnóstica que se precisa evaluar, descripción del factor o factores pronósticos que nos interesa conocer	Analgésicos opioides Antibióticos de amplio espectro Quimioterapia Radioterapia Inmuno moduladores Tratamiento paliativo	La intervención o el factor de exposición también deben definirse claramente ya que queremos saber si el tratamiento con drogas produce tal o cual efecto o nos interesa una familia de drogas o nos interesa una droga en particular; o tal vez queremos saber si dosis altas o bajas de un mismo fármaco producen efectos similares; o bien la intervención de interés es el ejercicio físico o una dieta. Del mismo modo, debemos definir si nos interesa comparar una intervención con otra.
C	Comparador	¿Contra qué se quiere comparar la intervención? Placebo, otro fármaco, contra el patrón de oro, entre dosis del mismo fármaco, entre vías de administración, entre otros.	AINES Antibióticos de espectro corto Radioterapia Quimioterapia Acupuntura Placebo	Algunas veces no es necesario colocar el comparador, debido a que la pregunta puede pretender investigar todas las posibles alternativas con las que se compara la intervención deseada.
O	Resultados	Resultados de interés (beneficios, daño, costes, etc.)	Efectividad de la droga Costo total del tratamiento Efectos adversos Mortalidad Infecciones Sobrevida Estancia hospitalaria	Es importante que el resultado de interés esté claramente definido, siendo un error muy frecuente preguntarse si tal o cual droga es mejor que otra. Sin embargo esta formulación de resultado "es mejor" puede llevar a errores graves de interpretación. Es importante definir qué nos interesa.
T	Tiempo	Tiempo en el que se espera el desenlace o el resultado	6 meses 1 año 5 años	Es importante especialmente en Oncología que se determine claramente el tiempo en que se espera el desenlace en lo referente al pronóstico. Existen trabajos que evalúan los desenlaces con ciertos esquemas de quimioterapia, otros hacen un mayor seguimiento hasta 5 ó 10 años.

POBLACIÓN (P), responde a la pregunta (Comenzado con su paciente concreto): ¿Cómo podría describir un grupo de pacientes similar al mío? Se requiere tener en cuenta las características clínicas y no clínicas de nuestros pacientes.

Por ejemplo no es lo mismo decir que necesitamos información sobre pacientes con “cáncer de esófago” que resulta nada específico, a buscar información sobre un tipo específico de cáncer por ejemplo “carcinoma de células escamosas” o “adenocarcinoma”.

No es lo mismo pacientes “hipertensos” que pacientes con “diabetes mellitus tipo II e hipertensión”. Solo al especificar con mayor detalle las condiciones de nuestros pacientes lograremos mejores resultados en nuestra búsqueda.

INTERVENCIÓN (I), responde a la pregunta ¿Qué intervención principal estoy considerando? La intervención puede ser terapéutica, preventiva, educativa, por lo que se recomienda ser lo más específico posible.

COMPARACIÓN (C), responde a la pregunta: ¿Cuál es la principal alternativa a comparar con la intervención?

De la misma manera, debemos ser específicos con la alternativa de comparación ya que ésta podría ser: alternativas terapéuticas, tratamiento estándar, placebo, no-exposición al riesgo, etc. Este apartado tiene especial relevancia en las preguntas centradas en intervenciones terapéuticas.

Por otro lado, no siempre se dispone de una intervención con la que comparar por lo que no es estrictamente necesario en la construcción de la pregunta.

OUTCOMES (O)/Resultados, responden a la pregunta ¿Qué es lo que yo/los pacientes desearía/n que ocurriera? En general, se recomienda que los desenlaces estén orientados al paciente.

Un ejemplo de esto es un estudio que inicialmente demostró que el finasteride mejoraba el chorro miccional en los pacientes con problemas de próstata y por lo tanto parecía muy interesante.

La evaluación crítica de la literatura de este estudio aleatorio controlado con placebo mostró que, en efecto, mejoraba el calibre del chorro, pero no disminuía los síntomas de prostatismo. La pregunta que surge inmediatamente es: ¿Que le interesará más al paciente: la mejoría de su chorro miccional o poder descansar durante la noche?

TIEMPO (T), es el periodo de interés clínico que me interesa evaluar, a la hora de decidir, por ejemplo si hablamos de pronóstico, el intervalo de interés de acuerdo a las diferentes patologías oncológicas podría ser: a 6 meses, 1 año, 5-10 años inclusive.

La supervivencia y/o la calidad de vida son ejemplos donde es vital que el investigador clínico tenga muy en cuenta el tiempo para la toma de decisiones sobre sus pacientes.

Es importante señalar que en general no se utiliza el tiempo en la mayoría de preguntas clínicas de otras especialidades, sin embargo, los autores consideramos necesario utilizar el tiempo en la construcción de preguntas en oncología, debido a que, en la mayoría de tratamientos y en el análisis del pronóstico de los pacientes resulta fundamental considerar la variable tiempo en la búsqueda de información.

A continuación algunos ejemplos en Oncología.

1. Duda Clínica: ¿Cuál es el mejor tipo de analgésico para un varón de 56 años? (Pacientes con metástasis vertebrales y dolor torácico crónico).

Pregunta formato PICOT:

Pacientes: Pacientes con metástasis vertebrales y dolor torácico crónico.

Intervención: Analgésicos opioides.

Comparador: Analgésicos no opioides.

Outcomes/Resultados: Reducción significativa del dolor. Efectos adversos serios.

Tiempo: 6-12 meses de tratamiento

2. Duda Clínica: ¿Se debería dar tratamiento a un paciente varón de 22 años con epigastralgia crónica

y diagnosticado por endoscopia de mucosa atrófica gástrica en fundus y cuerpo?

Pregunta formato PICOT:

Pacientes: Paciente con epigastralgia + gastritis atrófica en fundus y cuerpo gástricos.

Intervención: Tratamiento farmacológico.

Comparador: No tratamiento.

Outcomes/Resultados: Mejoría sintomática; Normalización de la mucosa; Disminución del riesgo de cáncer gástrico.

Tiempo: 3-6 meses de tratamiento

Una vez que ha formulado su pregunta, podemos pasar al paso 2 de la MBE, deberá organizar muy fácilmente una estrategia de búsqueda con traducciones, palabras claves, ordenadores lógicos, límites, etc.

Estos temas se tratarán en el siguiente artículo sobre búsqueda efectiva de información en oncología.

CONCLUSIONES

La MBE es una herramienta clínica que ayuda al profesional a mejorar la toma de decisiones sobre sus pacientes permitiendo obtener información actualizada y de calidad. Resulta esencial destacar la importancia de la mnemotecnia PICOT en la construcción de dudas clínicas a preguntas susceptibles de respuesta (Paso 1 de la MBE).

Si no organizamos nuestras necesidades de conocimiento (dudas clínicas) de manera metodológica, es posible que pasemos horas buscando información de forma desorganizada, perdiendo tiempo valioso en este proceso.

La estrategia PICOT que se presenta en este trabajo ha demostrado que ahorra tiempo en la “búsqueda de información” (Paso 2 de la MBE) y la hace más efectiva. Resulta vital para el ejercicio consiente y juicioso de la medicina, el tratar de estar actualizados e incrementar nuestro nivel de lectura de información sobre el manejo de nuestros pacientes, desarrollando así la toma de decisiones basadas en la mejor evidencia disponible sin olvidar las preferencias de cada paciente.

Bibliografía

1. Sackett D, Rosenberg W, Gray J, Haynes R, Richardson W. Evidence based medicine: What it is and what it isn't. *BMJ*. 1996;312(7023):71-2
2. Sackett D, Straus S, Richardson W, Rosenberg W, Haynes R. Introduction. En: Sackett D, Straus Sh, Richardson W, Rosenberg W, Haynes R, editores. *Medicina basada en la evidencia. Cómo practicar y enseñar la MBE*. 2ª. ed. Madrid: Ediciones Harcourt S.A.; 2001; p.1-10.
3. Coumou HC, Meijman FJ. How do primary care physicians seek answers to clinical questions? A literature review. *J Med Libr. Assoc*. 2006;94(1):55-60.
4. Richardson W, Wilson M, Nishikawa J, Hayward R. The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions. *ACP J Club*. 1995; 123 (3): A12-3.
5. Swinglehurst D, Pierce M. Questioning in general practice-a tool for change. *Br J Gen Pract*. 2000; 50(458):747-50.
6. Asking answerable clinical questions. En: Straus S, Richardson S, Glasziou P, Haynes B, editors. *Evidence-Based Medicine. How to Practice and Teach EBM*. 3ra ed. Edinburgh: Elsevier. Churchill Livingstone; 2005; p. 13-30.
7. Asking answerable clinical questions. En: Straus SE, Glasziou P, Richardson S, Haynes B, editors. *Evidence-Based Medicine. How to Practice and Teach EBM*. 4rd ed. Edinburgh: Elsevier. Churchill Livingstone; 2011. p. 13-27.

8. Guyatt G, Oxman A, Kunz R. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *Journal of clinical epidemiology*. Apr 2011;64(4):395-400.
9. González-González AI, Dawes M, Sánchez-Mateos J, Riesgo-Fuertes R, Escortell-Mayor

E, Sanz-Cuesta T, et al. Information Needs and Information-Seeking Behavior of Primary Care Physicians. *Ann Fam Med*. 2007;5(4):345-52.

10. Louro G, Fernández O, Fernández L, Vázquez M, Villegas G, Casariego V. Análisis de las dudas de los médicos de atención primaria. *Aten Primaria*. 2009 Nov; 41(11):592-7.

Visite nuestro portal

www.solca.med.ec



Sociedad de Lucha Contra el Cáncer del Ecuador

LA MAMOGRAFÍA DE RUTINA PARA EL CRIBADO DEL CÁNCER DE MAMA. UNA REFLEXIÓN DESDE LA MEDICINA BASADA EN EVIDENCIA. ROUTINE MAMMOGRAPHY FOR BREAST CANCER SCREENING. A REFLECTION FROM THE EVIDENCE BASED MEDICINE.

Dr. Daniel Simancas-Racines^(a), Dr. Ricardo Hidalgo Ottolenghi^(b)

^(a)Médico Cirujano. Magíster en Salud Pública.

^(b)Médico Cardiólogo.

Centro Colaborador Cochrane de Ecuador. Facultad de Ciencias de la Salud Eugenio Espejo. Universidad Tecnológica Equinoccial. Quito.

RESUMEN

La mamografía de cribado persigue la detección del cáncer de mama en su fase más precoz, en mujeres asintomáticas. Los resultados reportados en la literatura muestran que existe un riesgo incrementado en el uso masivo de este examen como método de tamizaje en mujeres sanas, debido a los errores que presenta en la clasificación de pacientes. En este trabajo analizamos las publicaciones reportadas en la literatura sobre el tema y realizamos un ejercicio de toma de decisiones calculando los valores predictivos de la mamografía con datos de nuestro medio. Nuestros cálculos señalan que de cada tres mamografías positivas que llegan a los consultorios nacionales, al menos una de ellos será falso, es decir, la prueba tiene una probabilidad incrementada de diagnosticar falsamente de cáncer a mujeres sanas. Se plantea la necesidad de realizar una profunda reflexión sobre la conveniencia de practicar mamografías de cribado y el impacto de estos resultados.

Palabras clave: mamografía, cáncer, cribado, valores predictivos.

Palabras clave.- Mamografía, cáncer, cribado, valores predictivos.

ABSTRACT

Screening mammography aims to detect breast cancer in its early stage in asymptomatic women. The results, reported in the literature, show that there is an increased risk in the widespread use of this test as a screening method in healthy women, due to errors presented in the classification of patients. This paper analyzes the publications reported in the literature and conducts an exercise in decision making by calculating the predictive values of mammography data from our environment. Our calculations show that out of every three positive mammographies that come to doctors' offices in our country, at least one of them is false, which means that the test has an increased likelihood of falsely diagnosing cancer in healthy women. The need for deep reflection on the advisability of mammography screening practice and the impact of these results is proposed.

Keywords.- mammography, cancer, screening, predictive values.

CORRESPONDENCIA:

Dr. Daniel Simancas Racines

Teléfonos: 2990800 ext. 2222 - 2214 - Celular: 0992520285

Dirección: Av. Occidental s/n y Av. Mariana de Jesús - Universidad Tecnológica Equinoccial - Facultad de Ciencias de la Salud Eugenio Espejo - Centro Cochrane Ecuador - E-mail: danielsimancas10@gmail.com; dsimancas@ute.edu.ec

Fecha de recepción: 10 enero 2012 - Fecha de aprobación: 19 de junio de 2012

INTRODUCCIÓN

La complejidad de la medicina moderna y sus exigencias han conducido a que las intervenciones médicas dependan cada vez más de las pruebas diagnósticas, que de la habilidad clínica del médico. Aparentemente, “ya no hay tiempo” para realizar una historia clínica completa y una exploración física minuciosa, o quizá no merece la pena emplearlo en esto cuando se dispone de tecnología de punta que puede sustituir la intervención del médico. Si a ello añadimos que la tecnología está a la mano y produce resultados en poco tiempo, el despilfarro, uso y abuso se producen diariamente.

¿Cuáles son las causas de esta nueva tendencia? Hay razones médico-legales (medicina defensiva), restricciones del tiempo de consulta y hospitalización, temor a la crítica por omisión (hospitales docentes), presiones del paciente, curiosidad, inseguridad, beneficios (actividad privada), repeticiones injustificadas, facilidad de ejecución, distorsión del concepto de prevención (chequeos ejecutivos), y también, por qué no decirlo, cierto grado de “facilismo”.

El valor predictivo (VP) de las pruebas

Una clave para el adecuado manejo e interpretación de pruebas diagnósticas es entender las limitaciones de los valores de sensibilidad y especificidad, pues, a pesar de definir completamente la validez de la prueba diagnóstica, presentan la desventaja de no proporcionar información relevante para tomar una decisión clínica ante un determinado resultado de la prueba tanto positivo como negativo.

Es decir, sirven casi exclusivamente para escoger qué prueba vamos a realizar o solicitar a un paciente, pero una vez que nos llega el resultado del examen, es necesario que calculemos los VP de las pruebas diagnósticas, para decidir clínicamente sobre nuestros pacientes. Y decimos calcular porque no podemos utilizar los VP reportados en la literatura dado que están determinados por la prevalencia de la enfermedad. (Teorema de Bayes).

Es factible utilizar la sensibilidad y la especificidad

reportadas en los estudios de pruebas diagnósticas de la literatura mundial, junto con las prevalencias nacionales para calcular los VP respectivos. Para ello, hay que recordar que estos parámetros hablan de la validez de las pruebas diagnósticas, mientras que los VP reflejan la seguridad de éstas para clasificar al paciente, (y que los VP son sensibles a la epidemiología local)¹.

Por ejemplo, cuando la prevalencia de la enfermedad es baja, un resultado negativo permitirá descartarla con mayor seguridad, siendo así el VP Negativo (VPN) mayor. Por el contrario, un resultado positivo no permitirá confirmar el diagnóstico, resultando en un bajo VP Positivo (VPP).

Vale aclarar que el “falso positivo” y su opuesto, el “falso negativo” son una forma de iatrogenia, (alteración del estado del paciente producida por el médico) y, que todo diagnóstico clínico o de laboratorio conlleva estos dos riesgos en mayor o menor medida ya que no disponemos de criterios diagnósticos perfectos, y posiblemente nunca los haya.

Los daños potenciales de los resultados “falsos positivos” entre otros, son la necesidad de realizar nuevas pruebas diagnósticas más complejas para confirmar/descartar éstos.

En cuanto a la “fiabilidad” de las pruebas de diagnóstico, en la actualidad se conoce que si a un individuo “sano” le hacemos 10 estudios, la probabilidad de que uno de los resultados sea anormal, será del 40%; y; la fiabilidad de los resultados de laboratorio no descansa únicamente en el control de calidad de éstos como a veces se expone, sino también en la propia capacidad del estudio para discriminar a los sanos de los enfermos (sensibilidad/especificidad). Actualmente sabemos que ninguna prueba diagnóstica es “100% exacta”^{1,2}.

Finalmente, el VPP de una prueba diagnóstica es la probabilidad de que un individuo con una prueba positiva tenga la enfermedad. Es decir son los enfermos con prueba positiva de entre todos los test positivos. Este concepto se denomina también: probabilidad “a posteriori” o probabilidad “post-test”³.

Definición de cribado

El Cribado de Cáncer de Mama (CCM) se define como la exploración de una población de mujeres asintomáticas en un esfuerzo por detectar una enfermedad no sospechada en un tiempo en que la curación todavía es posible. Permite a la mayoría de las mujeres, que no tienen cáncer, pasar a través de la criba, mientras se seleccionan para una valoración más profunda, aquellas con anomalías que pueden indicar cáncer.

Un CCM puede encontrar también cambios benignos que no son separados inmediatamente de aquellos que son malignos. Los umbrales de preocupación en un programa de CCM son similares a los poros de un filtro. Cuanto más estrecho sean los poros se atraparán más material tanto benigno como maligno⁴.

La función del diagnóstico consiste en diferenciar estos dos tipos de anomalías.

Para que un Programa de Cribado (PC) sea efectivo tiene que cumplir ciertos criterios⁵:

1. La enfermedad debe tener una incidencia elevada y ser causa de una importante morbilidad y mortalidad. No obstante, la mortalidad por sí misma, no es una medida completa de la gravedad de un cáncer y hay que considerar la pérdida de años de vida, ya que si la enfermedad afecta en su mayor parte a personas de edad avanzada, serán pocos los años de vida perdidos y, por tanto, pequeño el beneficio conseguido.
2. La historia natural de la enfermedad debe ser conocida o en el caso del cáncer debe conocerse, al menos, en qué momento de la evolución, la progresión y la muerte no pueden ser prevenidas. Supongamos el caso de dos pacientes con un mismo tipo de tumor en crecimiento localizado en una mama, la historia natural de ese tumor es 10 años antes de que la persona muera. A la primera mujer se le detecta un cáncer a los 9 años de crecimiento del tumor, la supervivencia en ella es de un año, un pronóstico muy malo. En la segunda se aplica una estrategia de cribado y se detecta "tempranamente" el tumor, por ejemplo a los 7 años de evolución, la supervivencia de la segunda paciente en este caso es de 3 años,

aparentemente mayor que en la primera mujer, pero si analizamos detenidamente, en realidad y a pesar de haberse detectado mucho antes el tumor, la supervivencia es la misma, solamente se adelantó el diagnóstico con las intervenciones innecesarias que resulta de aquello.

3. Para realizar un Programa de Diagnóstico Precoz de Cáncer (PDPC), es necesario que la enfermedad en cuestión tenga una "fase preclínica detectable", que es el tiempo que va desde el momento en que es posible detectar el cáncer mediante un test hasta la aparición de síntomas.
4. La enfermedad debe ser tratable o tener al menos un tratamiento eficaz, reconocido, para aquellas lesiones identificadas en el estudio. Por ello,, es necesario disponer de una infraestructura adecuada que permita evitar, retrasos en el tratamiento de los pacientes, sobre tratamientos o tratamientos inadecuados.
5. Debe existir una prueba adecuada capaz de detectar la enfermedad en su fase preclínica, aceptable por la población y carente de riesgo, además de existir medios para el diagnóstico y tratamiento de las anomalías detectadas.

Además, existen otros factores que deben considerarse antes de iniciar un PDPC y que son:

- La edad y los índices de frecuencia, según el sexo de la enfermedad a estudiar.
- Los factores de riesgo que pueden afectar la posibilidad de adquirir la enfermedad por el paciente. La edad y la mortalidad de la enfermedad en la fase sintomática.
- La efectividad de la prueba.
- El orden y frecuencia con que estas pruebas deben ser aplicadas.
- Las complicaciones posibles.
- La efectividad de la terapéutica en función del tiempo de detección de la enfermedad.
- El coste económico de diagnosticar aquellos pacientes con pruebas positivas y de la terapéutica a aplicar en una etapa precoz de la enfermedad.
- El coste de un PC debería estar compensado con el beneficio que produce.

Historia del CCM

Los Ensayos al Azar Controlados (EAC), son el mejor método para demostrar la efectividad de un PDPC⁶. Si hay suficiente número de mujeres implicadas en el estudio, la asignación al azar proporcionaría dos grupos que serían demográficamente idénticos. En efecto, cada mujer en el grupo analizado por el cribado tendría una gemela en el grupo control.

Si después del cribado, menos mujeres murieran cada año en el grupo estudiado en comparación con el grupo control, entonces se podría determinar un beneficio absoluto por parte del cribado; y si la diferencia fuese estadísticamente significativa, entonces la eficacia del cribado podría ser validada.

La eficacia del CCM mediante la mamografía ha sido objeto de varios EAC y estudios observacionales realizados en EEUU y en Europa.

Control de calidad del PC

En los países con larga experiencia de PDPC de mama por medio de la mamografía, se ha llegado a conclusión de que es necesario un Programa de Garantía de Calidad (PGC) en mamografía para que el PC funcione satisfactoriamente.

La eficacia de cualquier PDPC está en relación directa con la calidad de cada una de las partes del mismo. En cuanto a la calidad del cribado mamográfico tres aspectos revisten una importancia capital⁷:

- a) La calidad de la intervención médica determinada por la evaluación continuada de la sensibilidad y especificidad de los diagnósticos a los que llega cada centro de DP, comparando sus resultados con los de otros centros y con los objetivos diagnósticos que se había fijado en un principio. Son fundamentales la formación del personal, la técnica de la doble lectura de las mamografías y el retorno de la información por parte del anatomopatólogo y del epidemiólogo para que mejore la calidad de la actuación médico-radiológica.
- b) La calidad de la organización del cribado puede verificarse comparando la tasa de cobertura

poblacional, porcentaje de personas atendidas y coste efectividad de cada centro de detección precoz por medio de la mamografía con los otros centros y con los objetivos que se han fijado.

- c) La calidad del proceso de obtención de imágenes guarda relación tanto con la calidad de la imagen como con la dosis de radiación empleada para obtener la misma. Puede alcanzarse la conformidad con los criterios mediante el empleo de una técnica radiográfica adecuada.

La eficacia de ésta debe controlarse mediante mediciones regulares de los correspondientes parámetros físicos y técnicos para verificar que se está empleando una técnica satisfactoria y consistente. Después, los resultados del control de calidad de los aspectos técnicos pueden ser evaluados por un servicio independiente. Esto permite comparar la eficacia de cada centro y garantiza que se alcance, como mínimo, el nivel básico de eficacia exigido en un PGC.

No debe iniciarse un PDPC sin objetivos claramente establecidos, sin haberlo dotado de formación del personal y sin PGC. (European Guidelines for Quality Assurance in Mammography Tamizaje 1992).

Indicadores de funcionamiento⁸

- 1.- Aplicación de los resultados del PDPC al PGC: Los resultados de un PC arrojan estadísticas que constituyen la base del indicador de funcionamiento más apropiado para radiólogos. Por ello, algunos de los parámetros han de ser controlados regularmente y el sistema de información debe suministrar los datos apropiados. La primera cifra, es el índice de revisiones; en antiguas recomendaciones se indica que debería ser inferior al 10%, pero la experiencia más reciente apunta a que un 5% o menos es un objetivo más realista.
- 2.- Índice bruto de cánceres detectados: Un PC no debería detectar menos de 5 cánceres por 1.000 mujeres examinadas.
- 3.- Índice de detección de cánceres pequeños: Un PDPC debería detectar 1,5 carcinomas

invasivos menores de 10 mm de diámetro por 1.000 mujeres estudiadas (diámetro medido por el anatomopatólogo).

- 4.- Índice de cánceres de intervalo: Como consecuencia directa del amplio intervalo entre dos pruebas de detección pasará bastante tiempo antes de que conozcamos plenamente este índice, si bien nos dará una indicación útil sobre la eficacia del cribado. Su frecuencia no debe sobrepasar el 1/1.000 mujeres estudiadas, o no ser su número superior al 30% respecto a los cánceres detectados.
- 5.- VP para la recomendación de biopsia abierta: El VP debería ser del orden de, al menos, un 50% del cribado inicial, e incrementarse en las siguientes rondas.

La mamografía

La utilización de la mamografía como método diagnóstico data de principios del siglo XX. Sin embargo, han sido los avances tecnológicos de los últimos 30 años los que han hecho posible su introducción; primero como método auxiliar y actualmente como método fundamental de detección de la patología mamaria, no siendo aceptado en nuestros días ningún PDPC de mama que no la incluya.

La calidad técnica de la mamografía que se emplea actualmente con foco fino, nuevos sistemas de compresión, dispositivos de estereotaxia para biopsia, etc., hacen de la mamografía un método seguro, sensible y rentable en la exploración mamaria. En el ámbito mundial, millones de mujeres de mediana edad, motivadas por la propaganda oficial y también por “campañas solidarias” participan en PDPC de mama, convencidas de que ésta detecta cáncer y aumenta las posibilidades de curación.

No hay duda de que el DP ayuda a salvar vidas, pero muchos estudios realizados en decenas de miles de pacientes no acaban de reflejar el gran beneficio que se les endilga a las mamografías, no solo por limitaciones de la propia técnica, sino también por la subjetividad de los criterios de interpretación.

¿Cuántas mujeres se “salvan” por hacerse una mamografía anual? ¿Cuántas salen perjudicadas?

¿Cuáles son los beneficios y riesgos reales de esta prueba diagnóstica?

El mayor estudio sobre este tema lo ha realizado la Colaboración Cochrane, y se resume así: de cada 1.000 mujeres que se hacen una mamografía anual durante 10 años, sólo una se salvará de morir por un cáncer de mama (aunque resulte imposible saber quién ha sido). Además, de cada 1.000 mujeres que participan en esos cribados cuatro fallecerán por cáncer de mama, mientras que de cada 1.000 que no participan en el cribado morirán cinco⁹.

En cuanto a los riesgos de la mamografía (que van más allá de la radiación recibida en cada examen). A lo largo de una década, 200 de cada 1.000 mujeres (20 cada año) experimentarán la angustia de un falso positivo (personas a las que las pruebas les dicen que están enfermas, pero están sanas), que sólo después de ser sometidas a una biopsia se reportarán como falsa alarma¹⁰.

Y hay un riesgo más importante: a lo largo de una década de cribado, 10 mujeres sanas de cada 1.000 (1 cada año) serán diagnosticadas como “pacientes portadoras de cáncer de mama”, y en consecuencia tratadas innecesariamente. Estas mujeres llegarán a sufrir la extirpación de una parte o la totalidad de su mama, muchas de ellas recibirán radioterapia y algunas de ellas quimioterapia...sin mencionar las connotaciones psicológicas de la mastectomía¹⁰.

Además en el reporte de la Colaboración Cochrane, con el objetivo de reevaluar la eficacia del CCM con mamografía, se analizaron 8 estudios al respecto, de los cuales sólo en 2 que cumplían los criterios de calidad establecidos se demostró la ausencia de beneficio de la mamografía en la reducción de la mortalidad. Con estos antecedentes, los autores concluyeron que el CCM con mamografía no está justificado⁹.

Por otra parte, es importante referirse a la subjetividad y variabilidad en cuanto a la “interpretación” de esta prueba. Al respecto, en un estudio realizado en la Universidad de Washington Harborview, se pidió a 10 radiólogos certificados que examinaran 150

mamografías, 27 de las cuales correspondían a pacientes que habían desarrollado cáncer de mama, y 123 a mujeres que constaba que estaban sanas.

Es interesante destacar de dichos resultados que el primer radiólogo identificó 85% de los cánceres, el segundo un 37%, el tercero un 78% y el cuarto no detectó ningún caso¹¹.

Los datos que se manejan en las consultas privadas es que las mamografías reducen un 20% la mortalidad por cáncer de mama. Pero, en realidad, es sólo otra forma de presentar una misma prueba: en realidad, éstas reducen las muertes por cáncer de mama de cinco a cuatro mujeres por cada 1.000 cribados. Este es un valor absoluto del riesgo, mientras que el 20% es relativo¹².

Estudio sobre la utilidad diagnóstica de la mamografía en el Ecuador.

De acuerdo con el último informe del Registro Nacional de Tumores, Ecuador ocupa el puesto 56 de 60 países con las tasas de incidencia más altas de cáncer de mama¹³.

Sin embargo cabe señalar que los datos que se envían al registro mundial corresponden a los casos reportados por SOLCA-Quito¹⁴, que al ser un centro de referencia podría sobreestimar las incidencias debido a la ausencia de un registro nacional de todos los centros de atención oncológica, que represente un acercamiento más razonable de la realidad nacional.

Es importante aclarar la importancia de la incidencia y prevalencia a la hora de interpretar pruebas diagnósticas, en especial cuando nos referimos a la capacidad predictiva de las pruebas (en este caso la mamografía), puesto que, a mayor prevalencia de la enfermedad que se desea investigar mayor será la capacidad de la prueba de acertar y al contrario, a menor prevalencia, menor capacidad de la prueba.

Por consiguiente, si los datos epidemiológicos indican sesgadamente una mayor incidencia y prevalencia de una enfermedad, podríamos enfrentarnos a VP aún más bajos que los reportados en este trabajo.

De acuerdo con un reporte no oficial del 2012, se estima que se realizan alrededor de 1500 mamografías al año en esta entidad, reportándose igualmente un total de 280 casos nuevos confirmados de cáncer de mama.

Los cálculos realizados nos muestran las deficiencias que posee este examen en el diagnóstico de cáncer de mama (Tabla 1 y Cuadro 1).

Tabla 1: Capacidad diagnóstica de las mamografías.

Resultado de Mamografía	Verdadero diagnóstico o criterio de referencia		
	Positivo	Negativo	Total
Positivo	221	122	343
Negativo	59	1098	1157
Total	280	1220	1500

Fuente: ICálculos basados en la sensibilidad 79% y la especificidad 90%, reportada por el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos ()*

Resultados del análisis:

Verdaderos positivos: 221 mujeres con cáncer de mama y resultado de mamografía positivo. (Resultados acertados)

Verdaderos negativos: 1098 mujeres sin cáncer de mama y resultado negativo. (Resultados acertados)

Falsos positivos: 122 mujeres sin cáncer de mama, con resultado positivo en la mamografía. (Resultados no acertados)

Falsos negativos: 59 mujeres con cáncer de mama presente y resultado negativo de la mamografía. (Resultados no acertados)

De acuerdo con estos datos, calculamos los VP de esta prueba diagnóstica (Tabla 2).

El VPP de la mamografía, (es decir la probabilidad de que mujeres con mamografía positiva tengan cáncer de mama es del 64% con un Intervalo de Confianza (IC) de 95% (59 - 69%).

Tabla 2: Estudio de la capacidad predictiva de la mamografía en Quito.

Parámetros Calculados	Datos Obtenidos	95 % I.C.	
		Límite inferior	Límite superior
Sensibilidad	78.9%	73.6%	83.5%
Especificidad	90.0%	88.2%	91.6%
Valor predictivo positivo	64.4%	59.0%	69.5%
Valor predictivo negativo	94.9%	93.4%	96.0%
Cociente de probabilidades positivo	7.9	6.60	9.4
Cociente de probabilidades negativo	0.2	0.2	0.3

El VPN de la mamografía del 94% (probabilidad de que las mujeres con mamografía negativa no tengan cáncer de mama) con un IC 95 (93 - 96%).

De los resultados obtenidos, se puede colegir que **de cada 10 resultados positivos de mamografía solamente 6 corresponden a pacientes con cáncer de mama**, (y no sabemos qué mujeres son las afectadas).

Ejemplo aplicado a la realidad nacional

Con estos valores, si se realizara un PC a todas las mujeres mayores de 40 años de la ciudad de Quito (786.938), esperaríamos encontrar casi 80 mil resultados con error (falsos positivos), de éstos el 100% de mujeres tendrían que someterse a biopsia de confirmación y un porcentaje no despreciable de mujeres serían sometidas a mastectomías innecesarias estando totalmente sanas.

Entonces si se dividiera al total de mujeres mayores de 40 años (89.600) en dos grupos, en el Grupo 1 se incluirían 44.800 mujeres que ingresarían en un PC de cáncer y en el Grupo 2 se incluirían 44.800 mujeres que no se realizarían mamografía de rutina. Podríamos esperar los resultados:

En el PC (Grupo 1) podrían morir 180 mujeres por cáncer de mama y en el grupo 2 sin el cribado con

mamografía morirían 224 mujeres. La diferencia es 44 mujeres que no morirían de cáncer de mama con el cribado masivo, pero en cambio, 450 mujeres sanas serían tratadas innecesariamente como pacientes con cáncer, llegando a la extirpación del órgano sano e inclusive a la muerte. De estas, más de la mitad sufrirán traumas psicológicos severos.

Estas diferencias pueden diluirse si se utiliza la prevalencia de cáncer en Quito que está muy por debajo de las cifras utilizadas en este ejercicio.

DISCUSIÓN

El CCM con mamografía puede reducir la mortalidad por este cáncer en un 20%, lo que da relieve a la citada actividad preventiva. Sin embargo, la eficacia del cribado está en discusión, pues si bien el descenso del riesgo relativo es del 20%, el descenso del riesgo absoluto en el mejor PC del mundo es del 0,1% (al cabo de 16 años del Programa Sueco el riesgo de morir por cáncer de mama en las mujeres cribadas pasó del 0,5 al 0,4%)⁴.

Es destacable el trabajo de Naveiro Rilo¹⁵, en el que se plantea la efectividad de un PC concreto comparando las diferencias clínicas y de tratamiento de los cánceres de mama diagnosticados con el cribado y con el dispositivo asistencial habitual.

Según éstos resultados, en un PC que cubre una franja de edad de 45 - 69 años, aproximadamente sólo la mitad (48,5%) de los cánceres diagnosticados se produjeron en ese intervalo de edad. A su vez, sólo un poco más de la mitad (52,5%) de los cánceres de mama en esa franja de edad se diagnosticaron entre las mujeres que participaron en el PC mamográfico. Y en un poco menos de la mitad (45%), estos cánceres no se detectaron en la mamografía de cribado (falsos negativos).

Es decir, que con el PDPC de mama mediante mamografía se diagnosticó uno de 7 casos y conllevó el retraso diagnóstico, por falsos negativos, de uno cada 9 casos, respecto al total de cánceres diagnosticados. Son otros datos que vuelven a objetar la efectividad de los PDPC de mama mediante mamografía, y que refuerzan los resultados de este trabajo.

Así, no hace falta recurrir a las críticas generales a los PC mamográfico, pues los resultados clínicos cuestionan su efectividad, pese a su popularidad entre políticos, profesionales implicados y mujeres.

Los hallazgos encontrados en estas estimaciones resultan muy cercanos a los reportados en otros análisis, si bien, se requieren de estudios de prevalencia con alta calidad metodológica, así como estudios de pruebas diagnósticas que mejoren la estimación del parámetro poblacional que queremos hallar

Estos resultados refuerzan la necesidad de reflexionar sobre la conveniencia de practicar mamografías “de rutina” en mujeres sin la presencia de síntomas y obligan a reconsiderar la discusión de la necesidad de evaluar tanto la calidad de las investigaciones, como la educación a pacientes y profesionales de la salud sobre la importancia de apoyar los procesos de toma de decisiones mediante la valoración de los beneficios, perjuicios y costes de los PC.

La mamografía no es una prueba diagnóstica de alta confiabilidad, y sus resultados de sospecha pueden ser erróneos en doble sentido, de falso positivo y de falso negativo.

Al hacer 1.000 mamografías de cribado se suelen encontrar 60 sospechosas, de las que sólo ocho tendrán verdaderamente cáncer (verdaderos positivos), y de estos ocho cánceres en cinco no se mejora en nada el proceso de atención, pues hubieran desaparecido solos, permanecido silentes, o producido signos y síntomas que llevarían a su tratamiento correcto en todo caso.

CONCLUSIONES

Como alternativa, antes que anular dichos programas, y “pelear contra corriente” cabe al menos advertir a las mujeres y a los médicos de cabecera de los beneficios y riesgos probables, y exigir a todos los programas los datos completos (VP, tasas de falsos positivos y negativos, tasas de carcinomas in situ, tipos de cáncer, modificación de la mortalidad total y por cáncer de mama, impacto clínico y otros).

Finamente, este análisis es un llamado de atención a las autoridades encargadas de los PC masivo en el Ecuador.

BIBLIOGRAFÍA

1. Institute of Medicine (US) Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines. Graham R, Mancher M, Miller Wolman D, et al., editors. In: Clinical Practice Guidelines We Can Trust. Washington (DC): National Academies Press; 2011.
2. Klein J. Five pitfalls in decisions about diagnosis and prescribing. *BMJ*. 2005 Apr 2; 330: 781-3.
3. Borrell-Carrió F, Epstein R. Preventing Errors in Clinical Practice: A Call for Self-Awareness. *Ann Fam Med*. 2004 July; 2(4): 310-316.
4. Zahl P, Gøtzsche P, Mæhlen J. Natural history of breast cancers detected in the Swedish mammography screening programme: a cohort study. *Lancet Oncol*. 2011; 12: 1118–24.
5. Zackrisson S, Andersson I, Janzon L, Manjer J, Garne J. Rate of over-diagnosis of breast cancer 15 years after end of Malmö mammographic screening trial: follow-up study. *BMJ*. 2006; 332:689-692
6. Autier P. Disparities in breast cancer mortality trends between 30 European countries: retrospective trend analysis of WHO mortality database. *BMJ*. 2010; 341:c3620. doi:10.1136/bmj.c3620.
7. Schoppera D, De Wolfb C. How effective are breast cancer screening programmes by mammography? Review of the current evidence. *Eur J Cancer*. 2009; 45: 1916–23.

8. Autier P. Breast cancer mortality in neighbouring European countries with different levels of screening but similar access to treatment: trend analysis of WHO mortality database BMJ. 2011; 343:d4411. doi: 10.1136/bmj.d4411.
9. Gøtzsche P, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2011; 1: CD001877. doi: 10.1002/14651858.CD001877.pub4
10. Welch H, Schwartz L, Woloshin S. Overdiagnosed: making people sick in the pursuit of health. Boston: Beacon Press; 2011; p. 84-5
11. Elmore J, Miglioretti D, Reisch L, Barton M, Kreuter W, Christiansen C, et al. Screening mammograms by community radiologists: Variability in false-positive rates. J Natl Cancer Inst. 2002; 94: 1373-80.
12. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. Lancet. 2011; 378: 1707-1716
13. International Agency for Research on Cancer (IARC). World Cancer Report 2008. Lyon: IARC; 2008.
14. Registro Nacional de Tumores. Epidemiología del cáncer en Quito 2003 - 2005. Quito: Sociedad de Lucha contra el Cáncer (SOLCA); 2009.
15. Naveiro J, Peral A, Flores L, Burón J. Cáncer de mama diagnosticado mediante un programa de detección precoz. ¿Difiere del diagnosticado en el marco asistencial habitual? Med Clin (Barc). 2007; 128:18-20.

Centro Privado de Diagnóstico Precoz del Cáncer



Sociedad de Lucha Contra el Cáncer del Ecuador

Instituto Oncológico Nacional
 Dr. Juan Tanca Marengo
 Solca

Consultas Previa Cita: 2288088 - 2289038
 Guayaquil - Ecuador



INSTRUCCIONES PARA LA PUBLICACIÓN DE TRABAJOS EN LA REVISTA “ONCOLOGÍA”

La revista ONCOLOGÍA, órgano oficial de la Sociedad de Lucha contra el Cáncer del Ecuador (SOLCA), considera para su publicación artículos originales, revisiones, artículos especiales, casos clínicos y cartas al editor. Asimismo, se publicarán los resúmenes de los trabajos seleccionados para su presentación en los diferentes eventos científicos organizados por las sedes nacionales de SOLCA.

Los artículos publicados en ONCOLOGÍA se encuentran resumidos e indexados en Excerpta Medica – EMBASE, Índice Latino Americano, IMBIOMED y CICH – UNAM.

1. Remisión de manuscritos

Los manuscritos pueden remitirse por:

a) Correo electrónico:

revista@solca.med.ec, revistaoncologia@gmail.com

b) Correo convencional:

Revista Oncología
Hospital ION-SOLCA
Av. Pedro J. Menéndez Gilbert
Casilla 5255 ó 3623
Guayaquil – Ecuador

Cuando se envíe el material impreso, debe adjuntarse el CD conteniendo dicho material. Todos los artículos aceptados quedan como propiedad permanente de ONCOLOGÍA y no podrán ser reproducidos parcial o totalmente sin permiso de la Editorial de la Revista. En caso de publicación del trabajo, el autor cede de forma exclusiva a la Revista los derechos de reproducción, distribución, traducción y comunicación pública de su trabajo. No se aceptarán trabajos publicados anteriormente o presentados al mismo tiempo en otra revista biomédica.

2. Tipos de manuscritos susceptibles de ser publicados

2.1. Editoriales

Salvo excepciones, su redacción se hará por encargo del Comité Editorial sobre un tema de actualidad, que se refiera o no a un artículo que se publique en el mismo número de ONCOLOGÍA. Habitualmente tendrá una extensión de 800-1.000 palabras con un máximo de 15 citas bibliográficas. Se prefiere que sólo haya un autor.

2.2. Artículos Originales

Descripción de investigaciones clínicas, experimentales o técnicas que contribuyan a ampliar el conocimiento sobre un tema oncológico. Los artículos originales deberán seguir el formato de Introducción, Material y métodos, Resultados y Discusión. La extensión máxima del texto será de 2.500 palabras con un mínimo de 10 citas bibliográficas y se admitirán hasta 6 figuras o tablas. Es indispensable incluir un resumen estructurado, en español e inglés, con una extensión no superior a las **250 palabras**. Tras el resumen se incluirán entre 3 y 8 palabras clave.

2.3. Revisiones

Trabajos de revisión y actualización bibliográfica acerca de temas relacionados con Oncología. La extensión máxima del texto será de 3.500 palabras con un mínimo de 20 citas bibliográficas y se admitirán hasta 6 figuras o tablas. Es indispensable incluir un resumen sin estructurar, en español e inglés, con una extensión no superior a las 150 palabras. Tras el resumen se incluirán entre 3 y 8 palabras clave.

2.4. Artículos especiales

En esta sección se incluirán artículos relacionados con Oncología, que por sus características no puedan considerarse para la sección Originales o Revisiones. La extensión máxima del texto será de 3.500 palabras con un mínimo de 10 citas bibliográficas y se admitirán hasta 6 figuras o tablas. Es indispensable incluir un resumen sin estructurar, en español e inglés, con una extensión no superior a las 150 palabras. Tras el resumen se incluirán entre 3 y 8 palabras clave.

2.5. Casos clínicos

Se dará especial prioridad a aquellos casos en los que la forma de presentación y/o la resolución del caso sea poco frecuente o novedosa. El texto debe contener una breve Introducción, la descripción del Caso Clínico, breve Discusión y Conclusiones. La extensión máxima del texto será 1.000 palabras con un máximo de 15 citas bibliográficas y hasta 3 figuras. Es indispensable incluir un resumen sin estructurar, en español e inglés, con una extensión no superior a las 150 palabras. Tras el resumen se incluirán entre 3 y 5 palabras clave.

2.6. Cartas al Editor

El Comité Editorial anima a los lectores de ONCOLOGÍA a que remitan objeciones o comentarios relativos a artículos publicados recientemente en la Revista y, en algunos casos, sobre artículos relevantes publicados en otras revistas. Esta correspondencia debe contener ideas interesantes y comentarios que siempre estén apoyados por datos y referencias bibliográficas. Todas las cartas serán revisadas por el Comité Editorial y, en caso de ser aceptadas, se publicarán en la Revista. Siempre que sea posible, se publicará simultáneamente la carta con la respuesta de los autores del artículo comentado. La extensión máxima será de 450 palabras. El número máximo de autores será de 4.

3. Preparación del manuscrito

El manuscrito debe contener los siguientes apartados, en páginas separadas:

3.1. Primera página con el título

Esta página debe contener la siguiente información:

- Título, que deberá ser conciso pero informativo.
- 1 Nombre y 2 apellidos, de todos los autores ordenados según su participación (si el número es superior a 4 se aclarará, por escrito, el aporte de cada uno en la investigación o preparación del artículo); grado científico y categoría docente o investigativa más importante de cada autor, así como su institución y ciudad de los autores.
- Nombre, dirección postal, correo electrónico, teléfono y fax del autor que recibirá la correspondencia.
- Apoyos recibidos para la realización del estudio en forma de becas.
- Señalar si parte de la información del manuscrito fue presentada previamente en un congreso y especificar su nombre, la fecha y el lugar de celebración.
- Incluir el número de palabras del manuscrito, excluyendo la primera página con el título, el resumen, la bibliografía, figuras y tablas.

3.2. Resumen

Es uno de los apartados más importantes del manuscrito, porque a través de él se obtiene la información básica del estudio en los índices bibliográficos. Debe tener una extensión máxima de 150 ó 250 palabras, y debe estar estructurado en 4 partes: Introducción, que indicará los objetivos del estudio; Material y Métodos, donde se describirán las series de pacientes, el material de laboratorio y otros métodos utilizados, y la naturaleza

del estudio (aleatorizado, retrospectivo, experimental, etc.); Resultados, que incluirá los datos fundamentales con valores numéricos y su significación estadística, y Conclusiones, donde se señalarán de forma sucinta las principales resoluciones del estudio.

En las Revisiones, Casos Clínicos y Artículos especiales, el resumen no debe estar estructurado, pero debe ser igualmente informativo sobre su contenido. Se evitará el uso de abreviaturas en él. En todos los casos, los autores deben incluir asimismo la versión en idioma inglés de su resumen.

Tras el resumen los autores deberán especificar e identificar como tal de 3 a 8 palabras clave que ayudarán a la hora de indexar el artículo en las bases de datos. Para escoger estas palabras clave debe basarse en el listado reconocido internacionalmente para éste fin como son los términos del “Medical Subject Headings” (MeSH Terms) del Index Medicus que se pueden consultar y descargar en <http://www.nlm.nih.gov/mesh/>, así como su traducción al castellano correspondiente al vocabulario DECS (http://decs.bvs.br/cgi-bin/wxis1660.exe/decsserver/?IscScript=../cgi-bin/decsserver/decsserver.xis&interface_language=e&previous_page=homepage&previous_task=NULL&task=start).

3.3. Introducción

Será concisa y directamente relacionada con el trabajo. Debe contener el propósito del trabajo y resumir los fundamentos lógicos para su realización.

3.4. Material y métodos

En el párrafo inicial de la sección de Material y Métodos debe constar el tipo de diseño (experimental, clínico, retrospectivo, prospectivo, observacional, ensayo clínico, controlado o no, etc.) y ámbito del estudio (multicéntrico o no, tipo de centro, etc.).

Se identificarán los métodos y los procedimientos utilizados con detalle suficiente para permitir a otros investigadores reproducir la investigación. En los ensayos clínicos, se detallará el método de aleatorización. En el análisis estadístico se debe explicar la metodología utilizada.

3.5. Resultados

Relatan, no interpretan, las observaciones efectuadas con el Material y Métodos empleados. Estos datos se presentarán en una secuencia lógica y pueden expresarse con detalle en el texto o bien en forma de tablas y figuras, pero no de forma repetida en el texto los datos de las tablas o figuras.

3.6. Discusión

El autor o autores intentarán ofrecer sus propias opiniones sobre el tema sin repetir con detalle datos aportados en la Introducción o los Resultados. Es importante establecer el significado y aplicación práctica de los resultados, así como la relación con publicaciones similares. Hay que poner énfasis en los aspectos novedosos e importantes del estudio y en las conclusiones que se obtienen.

3.7. Conclusiones

Deben ser expresadas de forma clara y concisa.

3.8. Referencias bibliográficas

Se presentarán en números arábigos según el orden de aparición en el texto. En el artículo constará siempre la numeración de la cita en número superíndice.

3.9. Tablas

Cada una de las tablas se presentará al final del manuscrito, después de la Bibliografía, en una hoja que incluirá:

- a) Numeración de la tabla según su orden de aparición en el texto, también con números arábigos, pero no secuencial con la numeración de las figuras;
- b) Enunciado (título) correspondiente. Se procurará que sean claras y sin rectificaciones. Las siglas y abreviaturas se acompañan siempre de una nota explicativa al pie.

3. 10. Figuras

Se considerarán figuras las fotografías, gráficos de datos y esquemas. Cada una irá en un archivo aparte preferiblemente en formato JPG o TIFF.

Las fotografías, esquemas y gráficos irán numeradas de manera correlativa y conjunta como figuras. Se debe incluir los pies de figura, en una página aparte, al final del manuscrito, tras la bibliografía o tras las tablas, si las hubiera, con la numeración arábica que corresponda a la figura.

4. Presentación de las citas bibliográficas

Se presentarán en números arábigos según el orden de aparición en el texto con la correspondiente numeración correlativa. En el artículo constará siempre la numeración de la cita en número como superíndice, independientemente de que se cite o no el nombre de los autores en el manuscrito del artículo.

Los nombres de las revistas deben abreviarse de acuerdo con el estilo usado en el Index Medicus, disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>

Se evitará en lo posible la inclusión como referencias bibliográficas de libros de texto y de Actas de reuniones. Se evitará el uso de frases imprecisas como referencias bibliográficas y no pueden emplearse como tales "observaciones no publicadas" ni "comunicación personal", pero sí pueden citarse entre paréntesis dentro del texto. Las referencias bibliográficas deben comprobarse por comparación con los documentos originales, indicando siempre la página inicial y final de la cita.

El formato de las referencias bibliográficas debe seguir las normas adoptadas por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (<http://www.icmje.org>, http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html) ó en su versión en español (http://www.metodo.uab.cat/docs/Requisitos_de_Uniformidad.pdf).

Se observarán el ordenamiento de los elementos bibliográficos y el uso de los signos de puntuación prescritos por el estilo Vancouver. A continuación, se ofrecen ejemplos de algunos de los principales casos:

4.1. Artículo de revista

Apellido y 1 inicial del nombre del autor separados por comas. Se citarán todos los autores si son 6 o menos de 6, colocando solamente una coma entre ellos, y un punto tras el último autor; si son 7 o más, relacionar sólo los 6 primeros y se añadirá la expresión et al.

A continuación se incluye el título del trabajo en el idioma original y un punto al final, abreviatura del nombre de la revista, seguido también de punto, año de publicación seguido de punto y coma, número de volumen tras lo cual se pondrán dos puntos, y páginas primera y última del trabajo, separadas por un guión.

4.1.1. Cita de un artículo con menos de 6 autores:

Armendáriz-Rubio P, De Miguel Velasco M, Ortiz H. Comparación de colostomías e ileostomías como estomas derivativos tras resección anterior baja. Cir Esp. 2007;81:115-20.

4.1.2. Cita de un artículo con más de 6 autores:

Bujalance F, Herrera N, Salvador M, Escudero J, Sierra M, Oliva C, et al. Tratamiento quirúrgico de la peritonitis. Cir Esp. 2007;81:139-43.

4.2. Libro y capítulos de libro

4.2.1. Cita de un libro completo:

Murray P, Rosenthal K, Kobayashi G, Pfaller M. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

4.2.2. Cita de un capítulo de un libro:

Weibel E. The structural basis of lung function. En: West J, editor. Respiratory physiology: people and ideas. New York: Oxford University Press; 1996; p. 3-46.

4.3. Documentos en formato electrónico

4.3.1. Artículo estándar en formato electrónico

Si el documento está en html:

Castillo R, Reyes A, González M, Machado M. Hábitos parafuncionales y ansiedad versus disfunción temporomandibular. Rev Cubana Ortod [seriada en línea] 2001 [citado 2002 Abr 2]; 16(1):[aprox. 23 p.]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/ord/vol16_1_01/ord03101.htm

4.3.2. CD-ROM

Anderson S, Poulsen K. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

4.4. Otros materiales publicados

4.4.1. Actas de conferencias

Harnden P, Joffe J, Jones W, editors. Germ cell tumours V. Proceedings of the 5th Germ Cell Tumour Conference; 2001 Sep 13-15; Leeds, UK. New York: Springer; 2002.

5. Revisión de los manuscritos

Todos los trabajos remitidos son sometidos a un proceso de revisión anónima por parejas. El trabajo es enviado a dos revisores independientemente, los cuales evalúan el trabajo según una serie de parámetros (interés científico del tema, rigurosidad y claridad en la presentación de la información, metodología aplicada de acuerdo a los objetivos planteados, redacción acorde a las instrucciones, etc) y emiten un informe al editor de la revista.

Con el fin de evitar sesgos en la evaluación, los revisores reciben el trabajo omitiendo los nombres de los autores. El editor, en base a los informes de los revisores, comunica por escrito a los autores las observaciones y sugerencias de cambios (si las hubiere), con el fin de mejorar la calidad del trabajo, tanto en la forma como en el contenido.

6. Conflictos de Interés y Financiamiento de Artículos

Declaración sobre aspectos de financiación o de cualquier otro tipo que pudiera llevar a un conflicto de intereses. Cuando los autores envían un manuscrito para publicación, son responsables de revelar todas las relaciones económicas y personales que pudieran sesgar su trabajo. Para prevenir la ambigüedad, los autores deben declarar explícitamente si existen o no conflictos de intereses, proporcionando detalles adicionales si es necesario en un carta que acompañe al manuscrito.